

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPUESTOS DEL COMPLEJO DE Fe(III) PARA
EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LOS
SINTOMAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS
ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE HIERRO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ VIFOR (INTERNATIONAL) AG

DOMICILIO _____ ST. GALLÉN, SUIZA

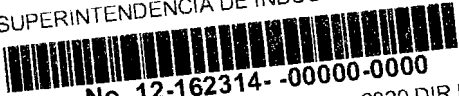
74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

radicación



No. 12-162314- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:43:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 241 242

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/054315	Fecha 2011/03/22
Publicación Internacional No.		WO 2011/117225 A1	Fecha 2011/09/29
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPUESTOS DEL COMPLEJO DE Fe(III) PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LOS SÍNTOMAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE HIERRO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/295, A61K 031/4452, A61P 007/006			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
VIFOR (INTERNATIONAL) AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Rechenstrasse 37,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		St. Gallen 9001	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BARK		Thomas	Alemán
2. BUHR		Wilm	Alemán
3. BURCKHARDT		Susanna	Austriaca
4. BURGERT		Michael	Alemán
5. CANCLINI		Camillo	Suizo
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Suiza		Zürich CH-8050	Viktoriastraße 55,
2. Alemania		Konstanz 78465	Zum Kirchwald 20,
3. Suiza		Zürich CH-8049	Ackersteinstraße 207,
4. Alemania		Friedrichshafen 88045	Appenzellerstraße 25,
5. Suiza		St. Gallen CH-9000	Fichtestraße 15,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN EUROPA		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 10157387.1 (32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/03/23
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-0095938 No. 12-0091219	Fecha: 2012/09/18 Fecha: 2012/09/05
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TD 123VJJ 055</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>205</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>21</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☐ Formas PCT/IB/306. Notificaciones de la anotación del cambio de dirección de los inventores Felix Funk, Erik Philipp y Stefan Reim.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de VIFOR (INTERNATIONAL) AG 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales a 10, por valor de \$330.000.

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. DÜRRENBURGER		Franz	Suizo	
7. FUNK		Felix	Suizo	
8. GEISSER		Peter	Suizo	
9. KALOGERAKIS		Aris	Británica	
10. MAYER		Simona	Checa	
11. PHILIPP		Erik	Alemán	
12. REIM		Stefan	Alemán	
13. SIEBER		Diana	Suiza	
14. SCHMITT		Jörg	Alemán	
15. SCHWARZ		Katrin	Alemana	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Dorneckstraße 127,		Dornach CH-4143		Suiza
7. Dorfstrasse 10,		Winterthur CH-8404		Suiza
8. Marweesstraße 8,		St. Gallen CH-9014		Suiza
9. Kurzstraße 1,		Winterthur CH-8400		Suiza
10. Egg 643,		Bühler CH-9055		Suiza
11. Schwalbenstrasse 1,		Arbon CH-9320,		Suiza
12. Grundhofstrasse 68,		Stadel Winterthur CH-8404,		Suiza
13. Rossweidstraße 3a,		Abtwill CH-9030		Suiza
14. Heidlerstraße 7,		Thal CH-9425		Suiza
15. Ringelbergstraße 4,		St. Gallen CH-9000		Suiza
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. September 2011 (29.09.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/117225 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/295 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/054315

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2011 (22.03.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10157387.1 23. März 2010 (23.03.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **Vifor (International) AG** [CH/CH]; Rechenstraße 37, CH-9001 St. Gallen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BARK, Thomas** [DE/CH]; Viktoriastraße 55, CH-8050 Zürich (CH). **BUHR, Wilim** [DE/DE]; Zum Kirchwald 20, 78465 Konstanz (DE). **BURCKHARDT, Susanna** [AT/CH]; Ackersteinstraße 207, CH-8049 Zürich (CH). **BURGERT, Michael** [DE/DE]; Appenzellerstraße 25, 88045 Friedrichshafen (DE). **CANCLINI, Camillo** [CH/CH]; Fichtestraße 15, CH-9000 St. Gallen (CH). **DÜRRENBARGER, Franz** [CH/CH]; Dorneckstraße 127, CH-4143 Dornach (CH). **FUNK, Felix** [CH/CH]; Römerstraße 177b, CH-8404 Winterthur (CH). **GEISSER, Peter** [CH/CH]; Marweessstraße 8, CH-9014 St. Gallen (CH). **KALOGERAKIS, Aris** [GR/CH]; Kurzstraße 1, CH-8400 Winterthur (CH). **MAYER, Simona** [CZ/CH]; Egg 643, CH-9055 Bühler (CH). **PHILIPP, Erik** [DE/CH]; Grüentalstraße 8, CH-9300 Wittenbach (CH). **REIM, Stefan** [DE/CH];

Wolfgangstraße 6, CH-9014 St. Gallen (CH). **SIEBER, Diana** [CH/CH]; Rossweidstraße 3a, CH-9030 Abtwil (CH). **SCHMITT, Jörg** [DE/CH]; Heidlerstraße 7, CH-9425 Thal (CH). **SCHWARZ, Katrin** [DE/CH]; Ringelbergstraße 4, CH-9000 St. Gallen (CH).

(74) Anwalt: **GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN PROP ROOS**; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: FE(III) COMPLEX COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF IRON DEFICIENCY SYMPTOMS AND IRON DEFICIENCY ANEMIAS

(54) Bezeichnung : FE(III)-KOMPLEXVERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON EISENMANGELERSCHEINUNGEN UND EISENMANGELANÄMIEN

(57) Abstract: The invention relates to iron(III) complex compounds and pharmaceutical compounds comprising same for use as medicaments, in particular for the treatment and/or for the prophylaxis of iron deficiency symptoms and iron deficiency anemias.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Eisen(III)-Komplexverbindungen und deren sie umfassende pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder zur Prophylaxe von Eisenmangelerkrankungen und Eisenmangelanämien.

WO 2011/117225 A1

**COMPUESTOS DEL COMPLEJO DE Fe(III) PARA EL TRATAMIENTO Y
PROFILAXIS DE LOS SÍNTOMAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS ANEMIAS
POR DEFICIENCIA DE HIERRO**

DESCRIPCIÓN

Introducción:

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

Antecedentes:

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

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

En promedio, el organismo humano contiene de 4 a 5 g de

hierro, que está presente en las enzimas, en la hemoglobina y la mioglobina, así como el hierro de liberación lenta o de reserva en la forma de ferritina y hemosiderina.

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

El requerimiento diario de hierro de un humano adulto está entre 0,5 a 1,5 mg por día, los infantes y las mujeres gestantes requieren de 2 a 5 mg de hierro por día. La pérdida diaria de hierro, por ejemplo, por la descamación de la piel y las células epiteliales, es baja; la pérdida incrementada de hierro se produce, por ejemplo, durante la hemorragia menstrual en las mujeres. En general, la pérdida de sangre puede reducir significativamente el nivel hierro ya que aproximadamente 1 mg hierro se pierde por cada 2 ml sangre. En un adulto humano saludable, la pérdida normal diaria de hierro de aproximadamente 1 mg es usualmente reemplazada a través de la ingesta alimenticia diaria. El nivel de hierro es regulado por la absorción, la tasa de absorción del hierro presente en los alimentos está entre 6 y 12%; en el caso de deficiencia de hierro, la tasa de absorción es de hasta 25%. La tasa de absorción está regulada por el

organismo dependiendo del requerimiento de hierro y el tamaño del almacén de hierro. En el proceso, el organismo humano utiliza tanto los iones de hierro divalentes así como también los iones trivalentes. Usualmente, los compuestos de hierro(III) se disuelven en el estómago a un valor de pH suficientemente ácido y de esta manera están disponibles para la absorción. La absorción del hierro se lleva a cabo en el intestino delgado superior por las células de la mucosa. En el proceso, el hierro no hemínico trivalente es reducido primero en la membrana celular intestinal a Fe(II) para la absorción, por ejemplo, por medio de la reductasa férrica (citocromo b duodenal enlazado a la membrana), de manera que puede ser transportado en las células intestinales por medio de la proteína de transporte DMT1 (transportador de metales divalentes 1). En contraste, el hierro hemínico ingresa en los enterocitos a través de la membrana celular sin ningún cambio. En los enterocitos, el hierro es ya sea almacenado en ferritina como hierro de liberación lenta, o descargado en la sangre por la ferroportina de la proteína de transporte. La hepcidina juega un papel central en este proceso debido a que es el factor de regulación más importante en la captación del hierro. El hierro divalente transportado en la sangre por la ferroportina se convierte en hierro trivalente por medio de las oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina), el hierro trivalente es luego transportado a los lugares relevantes en el organismo por medio de la transferrina (ver por ejemplo "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, *Cell* 117, 2004, 285-297).

Los organismos de los mamíferos son incapaces de descargar en forma activa el hierro. El metabolismo del hierro está substancialmente controlado por la hepcidina a través de la

liberación celular del hierro desde los macrófagos, hepatocitos y enterocitos.

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

Los síntomas externos de las anemias incluyen fatiga, palidez así como también capacidad reducida para la concentración. Los síntomas clínicos de una anemia incluyen bajos niveles de hierro en el suero (hipoferremia), bajos niveles de hemoglobina, bajos de niveles de hematocritos así como también un número reducido de eritrocitos, reticulocitos reducidos y elevados niveles de receptores de transferrina solubles.

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

Las anemias tienen a menudo sus orígenes en la malnutrición o en las dietas bajas en hierro o de los hábitos nutricionales desbalanceados de hierro. Además, las anemias se producen debido una reducida o pobre absorción del hierro, por ejemplo, debido a gastrectomías o enfermedades, tal como la enfermedad de Crohn. Además, la deficiencia de hierro se puede producir como consecuencia de la pérdida incrementada de sangre, tal como debido a una lesión, fuerte sangrado menstrual o donación de sangre. Asimismo, es conocido el requerimiento incrementado de hierro en la fase de crecimiento de los adolescentes y niños así como también en las mujeres gestantes. Ya que la deficiencia de

hierro no sólo conduce a una reducida formación de eritrocitos, sino también a un pobre suministro de oxígeno del organismo, lo que puede conducir a los síntomas mencionados líneas arriba, tal como fatiga, palidez, reducida capacidad de concentración, y especialmente en adolescentes, a efectos negativos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, es de particular interés una terapia altamente efectiva y bien tolerada.

A través del uso de los compuestos del complejo Fe(III) de acuerdo con la invención, existe la posibilidad de tratar de manera efectiva los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias por deficiencia de hierro mediante la aplicación oral sin tener que aceptar el gran potencial de efectos secundarios de las preparaciones clásicas, las sales de hierro Fe(II), tal como FeSO_4 , que son producidas por el esfuerzo oxidativo. De esta manera, se evita la pobre aceptación, que a menudo es la razón de la deficiente eliminación del estado de salud de deficiencia de hierro.

Arte Previo:

Se conoce una multitud de complejos de hierro para el tratamiento de los estados de salud de deficiencia de hierro del arte previo.

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

Otra gran porción del grupo de los compuestos poliméricos

que forman complejos está comprendida de los compuestos del complejo de hierro-péptido (CN101481404, EP939083, JP02083400).

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

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

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

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

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

Asimismo, las β -cetoamidas como ligandos Fe también se describen en la literatura. No obstante, los compuestos no fueron propuestos ni utilizados como medicamentos, en particular para un tratamiento de los estados de salud de deficiencia de

hierro. Éstas son unidades estructurales de cetoamida que son un constituyente de los sideróforos (JACS, 2008, 130, 2124-2125). Asimismo, se describen los compuestos del complejo aerobactina férrica hexadentados (*Inorg. chem.* 2006, 45, 6028-6033). Además, los ligandos Fe tripodales con unidades estructurales de β -cetoamida se revelan en la literatura (*Inorg. chem.* 1990, 29, 4096-9).

Asimismo, las β -cetoamidas como ligandos Fe que llevan grupos aromáticos en la amida o la cetona y están presentes como complejos Fe(III) se describen en la literatura (*Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 1991, 13, 79-83; *Indian Journal of Chemistry*, 1981, 20A, 372-4; *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1973, 35, 1397-400; *Can J Chem*, 1969, 47, 1693-6; *Indian Journal of Chemistry*, 1968, 6, 516-20).

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

La US2005/0192315 describe sales de compuestos de quinolina que están estabilizadas contra las formas neutras de los compuestos de quinolina (ver las Secciones 2 y 3). Entre las sales también está la sal de hierro(III) de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxil-1-metil-2-oxo-3-quinolinacarboxamida. El documento menciona también las composiciones farmacéuticas. Sin embargo, a través de todo el documento no se menciona indicación médica específica, mucho menos soportada por dato alguno. Por lo tanto, no se revela en este documento un uso médico de los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida. Hasta el punto en que el uso médico de la sal de hierro(III) N-

etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolinacarboxamida que debe ser revelado por este documento, se excluye de la presente invención. En Syamal, A.: "Ferric benzoylacetanilides" Canadian Journal of Chemistry, 47 (10), 1969, 1693-6, sólo se describen la síntesis y propiedades espectroscópicas de los compuestos individuales del complejo benzoilacetanilida-hierro.

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

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

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

Objeto:

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

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

Con el fin de ser capaces de cumplir con estos requerimientos, los inventores han desarrollado nuevos compuestos del complejo Fe(III) con un peso molecular que no es muy grande,

lipofilia media y una óptima estabilidad del complejo.

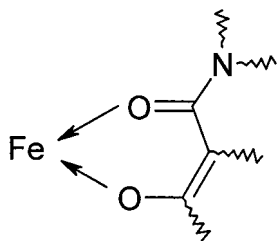
Descripción de la invención:

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

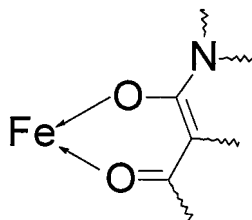
De esta manera, el tema de la invención son los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso como medicamentos. Por consiguiente, dicho tema de la invención son

también los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso en un método para el tratamiento terapéutico del organismo humano o animal.

Los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida en particular incluyen dichos compuestos que comprenden el siguiente elemento estructural:

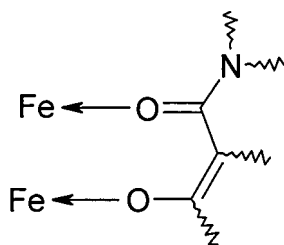


o su fórmula de resonancia mesomérica:



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

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



De acuerdo con la invención, se prefieren en particular los ligandos β -cetoamida bidentados en los cuales el enlazamiento al átomo de hierro se produce a través de los dos átomos de oxígeno de la unidad estructural β -ceto. Aunque los ligandos β -cetoamida más dentados, tal como tridentado, tetradentado, pentadentado o incluso ligandos β -cetoamida hexadentados están comprendidos en la presente invención, ellos son menos preferidos debido a su elevada estabilidad como complejo (efecto quelato) debido posiblemente, a que el hierro no es liberado en una medida suficiente en el organismo debido a que las estabilidades del complejo son un altas. Los ligandos β -cetoamida más dentados son en particular aquéllos que, además de los dos átomos de oxígeno de la estructura β -cetoamida, comprenden además grupos funcionales coordinantes, que están presentes, por ejemplo, en los grupos sustituyentes R^1 a R^4 que se explican a continuación. Éstos pueden ser, por ejemplo, grupos funcionales que contienen oxígeno o nitrógeno, tal como hidroxí, amino o similares.

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

Los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida se prefieren cuando exclusivamente comprenden de manera preferible ligandos β -cetoamida bidentados que pueden ser los mismos o

diferentes.

Asimismo, los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida son particularmente preferidos cuando exclusivamente comprenden ligandos β -cetoamida bidentados, de manera preferible los mismos.

De acuerdo con la invención, no obstante, también dichos compuestos que forman complejos están comprendidos, cuando, además del ligando β -cetoamida, tienen de manera preferible uno o más (tal como dos o tres) ligandos mono- o poli-dentados que son los mismos o diferentes, tal como, por ejemplo, ligandos de ácido carboxílico o carboxilato ($R-COOH$ o bien $RCOO^-$), ligandos de alcohol ($R-OH$), tal como ligandos de carbohidrato, ligandos amino primarios o secundarios ($R-NH_2$, $R-NHR$), ligandos imino ($R=NH$), ligandos oximo ($R=N-OH$), ligandos hidroxilo (OH o H_2O), ligandos de éter, o ligandos de halógeno. Dichos compuestos que forman complejos también se pueden producir como productos intermedios durante el desglose en el organismo, esto es, en particular en una solución acuosa y, si es aplicable, en ese caso también productos intermedios coordinadamente no saturados.

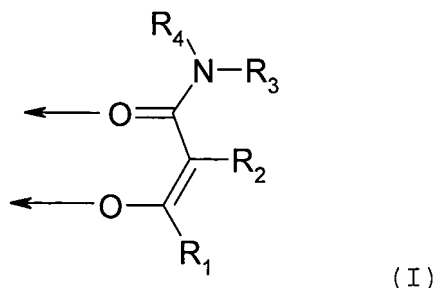
En los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida de acuerdo con la invención, el número de coordinación de los átomos de hierro es en general de seis (6), los átomos coordinantes están en general dispuestos en forma de octaedro.

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

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

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

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



en donde

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

R_1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo

opcionalmente sustituido, halógeno o ciano, o

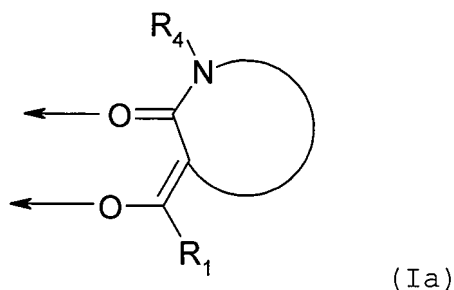
R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido, o

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

o,

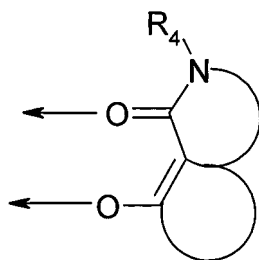
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



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

o

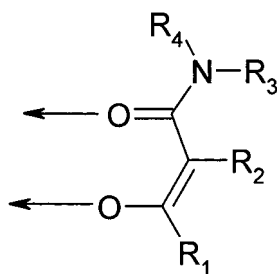
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):



(Ib),

en donde R_4 es conforme se define líneas arriba,
 en donde cuando R_1 es fenilo, ni R_3 ni R_4 son fenilo,
 o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista
 farmacéutico.

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



(I)

en donde

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

R_1 es alquilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo
 opcionalmente sustituido, halógeno y ciano, o

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

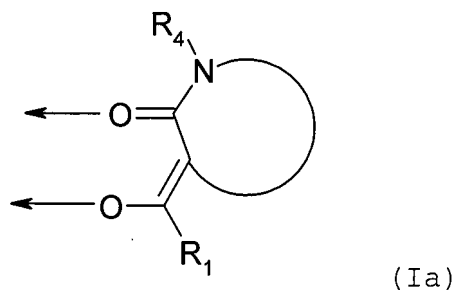
R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan
 respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo
 opcionalmente sustituido, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están

enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente substituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o, en otra de las configuraciones:

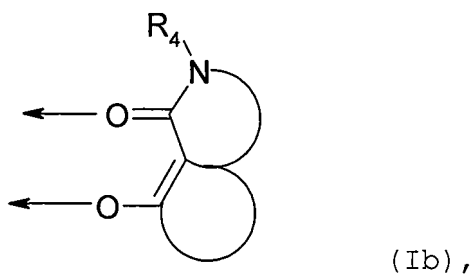
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



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

o, en otra de las configuraciones:

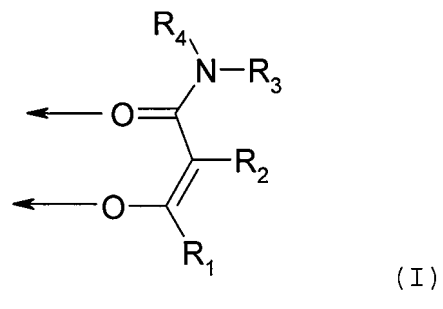
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):



en donde R_4 es conforme se define líneas arriba,

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

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



en donde

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

R₁ se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido, de manera preferible alquilo opcionalmente sustituido,

R₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno o ciano, o

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

R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido, de manera preferible hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, o

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

Dentro del contexto general de la invención, alquilo opcionalmente sustituido, en particular para los sustituyentes R₁ a R₄, incluye de manera preferible:

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

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

Estos substituyentes son de manera preferible seleccionados del grupo que consiste de: hidroxí, arilo opcionalmente substituido, en particular conforme se define a continuación, heteroarilo opcionalmente substituido, en particular conforme se define a continuación, alcoxi opcionalmente substituido, en particular conforme se define a continuación, alcóxicarbonilo, en particular conforme se define a continuación, acilo opcionalmente substituido, en particular conforme se define a continuación, halógeno, en particular conforme se define a continuación, amino opcionalmente substituido, en particular conforme se define a continuación, aminocarbonilo opcionalmente substituido, en particular conforme se define a continuación, y ciano.

Los compuestos del complejo de hierro(III) en los cuales R_1 , R_2 , R_3 y/o R_4 representan grupos alquilo substituidos con arilo o heteroarilo son menos preferidos de acuerdo con la invención.

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

En los grupos alquilo definidos líneas arriba, opcionalmente uno o más, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono pueden además ser reemplazados con grupos hetero-análogos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto quiere decir, en particular, que, por ejemplo, uno o más, de manera preferible de 1 a 3,

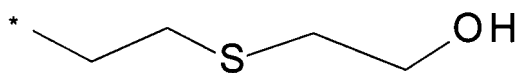
incluso más preferido un (1) grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) puede ser reemplazado en los grupos alquilo por $-\text{NH}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, en donde R_5 es alquilo opcionalmente substituido conforme se define líneas arriba, de manera preferible alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, tal como metilo o etilo, opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes, tal como flúor, cloro, hidroxí, alcoxi.

Los ejemplos de residuos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 4-etilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo n-octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo 5-etilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-

propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, etc. Se prefieren aquéllos con 1 a 6 átomos de carbono. Son más preferidos metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

Los ejemplos de grupos alquilo producidos por medio del reemplazo con uno o más grupos hetero-análogos, tal como -O-, -S-, -NH- o -N(R₅)- son de manera preferible dichos grupos en los cuales uno o más grupos metileno (-CH₂-) se reemplazan con -O- mientras forman un grupo éter, tal como metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, etc. Por consiguiente, la definición de alquilo también incluye, por ejemplo, grupos alcoxialquilo conforme se define a continuación, que son producidos a partir de los grupos alquilo mencionados líneas arriba por medio del reemplazo de un grupo metileno con -O-. Si, de acuerdo con la invención, se permiten adicionalmente grupos alcoxi como substituyentes del alquilo, también pueden ser formados varios grupos éter de este modo (tal como un grupo -CH₂-O-CH₂-OCH₃-). De esta manera, de acuerdo con la invención, los grupos poliéter también están comprendidos por la definición de alquilo.

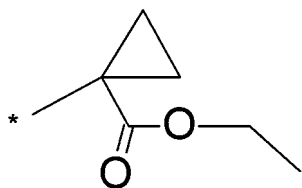
Los ejemplos de radicales alquilo que contienen tio, especialmente como R₄ son:



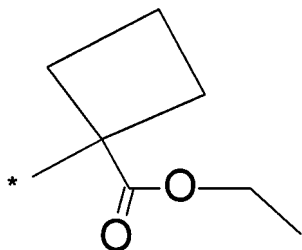
(* = lugar del enlazamiento).

Los grupos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono incluyen de manera preferible: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, etc. Se prefiere un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden opcionalmente ser substituidos, de manera preferible con 1 a 2 substituyentes, tal como hidroxilo, tal como en el caso de 4-

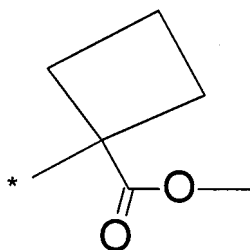
hidroxiciclohexilo, o alcoxycarbonilo C1-C6, tal como en el caso de los siguientes radicales:



(* = lugar del enlazamiento),



(* = lugar del enlazamiento), o



(* = lugar del enlazamiento),

La definición del alquilo opcionalmente substituido también incluye los grupos alquilo que son substituidos por los grupos cicloalquilo mencionados líneas arriba, tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Los grupos alquilo heterocíclicos de acuerdo con la invención son de manera preferible aquéllos formados por el reemplazo del metileno con grupos hetero-análogos de cicloalquilo, e incluyen, por ejemplo, residuos heterocíclicos de 5 ó 6 elementos, saturados que pueden ser enlazados por medio de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y que de manera preferible pueden tener de 1 a 3, preferiblemente 2 heteroátomos, especialmente O, N, tal como tetrahidrofurilo, azetidin-1-ilo, azetidínilo substituido, tal como 3-hidroxiazetidin-1-ilo,

pirrolidinilo, tal como pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo
 substituido, tal como 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-
 hidroxipirrolidin-1-il 2-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-
 etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilo, 2-
 etoxipirrolidin-1-ilo, 3-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-
 etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-
 etoxipirrolidina-1-ilo, piperidinilo, tal como piperidin-1-ilo,
 piperidin-4-ilo, piperidinilo substituido, tal como 4-metil-1-
 piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, 4-metoxi-1-piperidilo, 4-
 etoxi-1-piperidilo, 4-metoxycarbonil-1-piperidilo, 4-
 etoxycarbonil-1-piperidilo, 4-carboxi-1-piperidilo, 4-acetil-1-
 piperidilo, 4-formil-1-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 4-
 hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilo, 4-(dimetilamino)-1-
 piperidilo, 4-(dietilamino)-1-piperidilo, 4-amino-1-piperidilo,
 2-(hidroximetil)-1-piperidilo, 3-(hidroximetil)-1-piperidilo, 4-
 (hidroximetil)-1-piperidilo, 2-hidroxi-1-piperidilo, 3-hidroxi-1-
 piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, morfolin-4-ilo, morfolinilo
 substituido, tal como 2,6-dimetil morfolin-4-ilo, piperazinilo,
 tal como piperazin-1-ilo, piperazinilo substituido, tal como 4-
 metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-
 etoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, o
 tetrahidropiranilo, tal como tetrahidropiran-4-ilo, y que
 opcionalmente pueden ser condensados con anillos aromáticos, y
 que opcionalmente pueden ser substituidos, tal como con 1 a 2
 substituyentes tal como hidroxi, halógeno, alquilo C1-C6, etc.
 De esta manera, la definición de los grupos alquilo opcionalmente
 substituidos incluye también los grupos alquilo, que son
 substituidos por los grupos heterocíclicos definidos líneas
 arriba, tal como 3-(1-piperidil)propilo, 3-pirrolidin-1-
 ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 2-morfolinoetilo, 2-

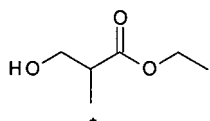
tetrahidropiran-4-iletilo, 3-tetrahidropiran-4-ilpropilo, 3-(azetidin-1-il) propilo, etc.

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

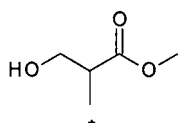
un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 1,2-dibromoetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo heptafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1,2-difluoropropilo, un grupo 1,2-dicloropropilo, un grupo 1,2-dibromopropilo, un grupo 2,3-difluoropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 2-fluorobutilo, un grupo 2-clorobutilo, un grupo 2-bromobutilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, un grupo perfluorobutilo, un grupo 2-fluoropentilo, un grupo 2-cloropentilo, un grupo 2-bromopentilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo perfluoropentilo, un grupo 2-fluorohexilo, un grupo 2-clorohexilo, un grupo 2-bromohexilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 6-

bromohexilo, un grupo perfluorohexilo, un grupo 2-fluoroheptilo, un grupo 2-cloroheptilo, un grupo 2-bromoheptilo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo perfluoroheptilo, etc.

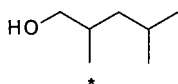
Los ejemplos de un grupo alquilo substituido con hidroxí incluyen los residuos alquilo mencionados líneas arriba, que tienen de 1 a 3 residuos hidroxí, tal como, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, etc. y que posiblemente también pueden tener otros substituyentes, tal como alcóxicarbonilo o pueden tener heteroátomos, tal como azufre, tal como por ejemplo:



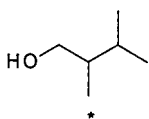
(* = Lugar del enlazamiento),



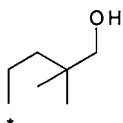
(* = Lugar del enlazamiento),



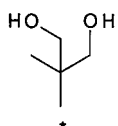
(* = Lugar del enlazamiento),



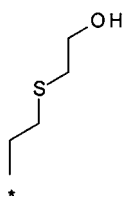
(* = Lugar del enlazamiento),



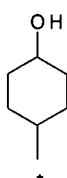
(* = Lugar del enlazamiento),



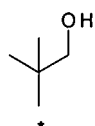
(* = Lugar del enlazamiento),



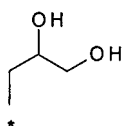
(* = Lugar del enlazamiento),



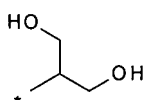
(* = Lugar del enlazamiento),



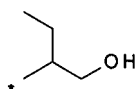
(* = Lugar del enlazamiento),



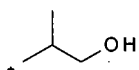
(* = Lugar del enlazamiento),



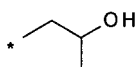
(* = Lugar del enlazamiento),



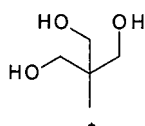
(* = Lugar del enlazamiento),



(* = Lugar del enlazamiento),



(* = Lugar del enlazamiento),



(* = Lugar del enlazamiento),

que son todos ejemplos de R₃ y/o R₄.

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

Los grupos arilo opcionalmente substituidos de acuerdo con la presente invención incluyen además heteroarilo opcionalmente substituido, esto es, grupos heteroaromáticos, tal como por ejemplo: piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Se prefieren los heterociclos aromáticos de 5 ó 6 elementos, tal como, por ejemplo piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo. Los grupos heteroaromáticos anteriormente mencionados pueden de manera preferible tener uno o más, de manera preferible

un, sustituyente, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, en cada caso conforme se explica líneas arriba o a continuación. Los ejemplos preferidos de un alquilo sustituido con un grupo heteroaromático (heterilalquilo) son metilo, etilo, o propilo, en cada caso sustituido con un grupo heteroaromático, tal como tienilmetilo, piridilmetilo, etc.

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

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

Por lo tanto, los grupos alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos (RO-CO-) se derivan formalmente de los grupos alquilo previamente mencionados mediante la adición de un residuo -OC(O) bajo formación de un residuo alquiloalcoxycarbonilo

opcionalmente sustituido. En este sentido, se puede hacer referencia a la definición de los grupos alquilo descritos líneas arriba. Como alternativa, los grupos alcóxicarbonilo opcionalmente sustituidos (RO-CO-) se derivan de los grupos alcoxi anteriormente mencionados mediante la adición de un grupo carbonilo. Metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc. son los alcóxicarbonilos preferidos, que pueden ser sustituidos como los grupos alquilo definidos líneas arriba.

Amino opcionalmente sustituido incluye de manera preferible de acuerdo con la invención: amino ($-NH_2$), mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido ($RHN-$, $(R)_2N-$) para los cuales con respecto a la definición de alquilo opcionalmente sustituido se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba. Asimismo, se incluyen los grupos mono- o di-arilamino opcionalmente sustituidos o grupos alquilarilamino mixtos opcionalmente sustituidos, para los cuales con respecto a la definición de alquilo o arilo opcionalmente sustituido se hace referencia a las definiciones presentadas líneas arriba. Dichos grupos incluyen, por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, hidroxietilamino, tal como 2-hidroxietilamino, dietilamino, fenilamino, metilfenilamino, etc. Amino opcionalmente sustituido incluye además un amino cíclico opcionalmente sustituido, tal como un amino cíclico de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido que puede contener heteroátomos adicionales, tal como N, O, S, de manera preferible O. Los ejemplos de dichos grupos amino cíclicos incluyen los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno mencionados líneas arriba enlazados a través de un átomo de nitrógeno, tal como piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 2-(metóxicarbonil)pirrolidin-1-

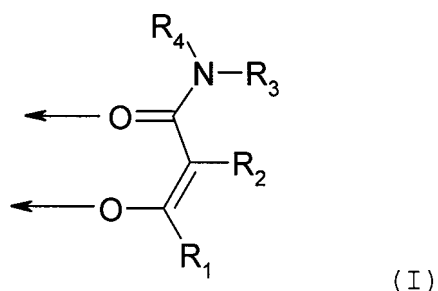
ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, etc.

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

Aminocarbonilo opcionalmente substituido de acuerdo con la invención puede ser formalmente derivado de los amino opcionalmente substituidos definidos líneas arriba mediante la adición de un carbonilo de $((\text{R})_2\text{N-C(=O)-})$, y por lo tanto se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba de amino opcionalmente substituido. Los ejemplos incluyen, por consiguiente, carbamoilo ($\text{H}_2\text{NC(=O)-}$), mono- o di-alquilaminocarbonilo opcionalmente substituido (RHNC(=O)- , $\text{(R)}_2\text{NC(=O)-}$) en donde se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba de alquilo opcionalmente substituido. Asimismo, se incluyen los residuos mono- o di-arilaminocarbonilo

opcionalmente substituidos o radicales alquilarilaminocarbonilo mixtos opcionalmente substituidos, en donde se puede hacer referencia a las definiciones presentadas líneas arriba de alquilo y arilo opcionalmente substituidos. Dichos grupos incluyen, por ejemplo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, metilfenilaminocarbonilo, etc.

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



en donde

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

R_1 es alquilo, que puede ser opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, conforme se define líneas arriba, en particular metoxi, etoxi, halógeno, ciano, alcóxicarbonilo, conforme se define líneas arriba, tal como especialmente metóxicarbonilo, etóxicarbonilo y aminocarbonilo, conforme se define líneas arriba, en particular, carbamoilo, dimetilaminocarbonilo, o

R_1 es alcóxicarbonilo, que puede ser substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi C1-C6 y halógeno, en particular metóxicarbonilo, etóxicarbonilo y propóxicarbonilo, etc. o

R_1 es arilo opcionalmente substituido, en particular fenilo que

puede ser opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi C1-C6 y halógeno,

R₂ se selecciona del grupo que consiste de

- hidrógeno,
- alquilo, que puede ser opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxícarbonilo,
- halógeno, tal como cloro, flúor, de manera preferible flúor, y
- ciano o

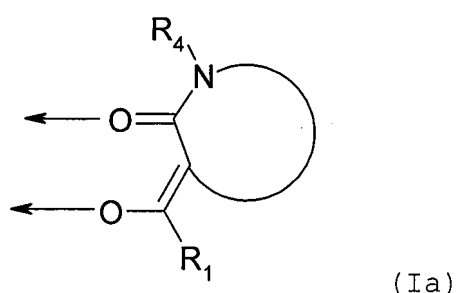
R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, tal como un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, y puede tener substituyentes adicionales,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

R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo, que pueden ser opcionalmente substituidos con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano, amino opcionalmente substituido y alcoxícarbonilo, y en donde el alquilo puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de -O- o -S- en lugar de -CH₂-, o

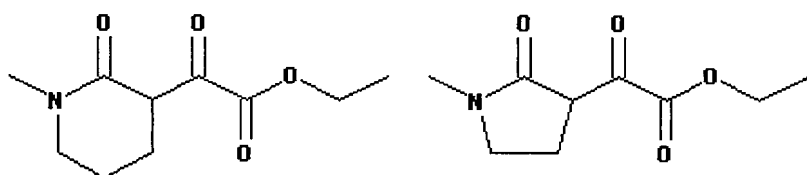
R₃ y R₄ se seleccionan de amino opcionalmente substituido, como se menciona líneas arriba, en particular, hidroxietilamino, 4-morfolínílo, 1-piperídílo, 4-hidroxí-1-piperídílo, piperazín-1-ílo, 4-metil-1-ílo o arílo opcionalmente substituido, como se menciona líneas arriba, en particular fenílo. En una de las configuraciones preferidas, sólo uno de R₃ o R₄ es hidrógeno,

o R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, tales como los heterociclos enlazados a nitrógeno opcionalmente sustituidos mencionados líneas arriba, o, en otra de las configuraciones

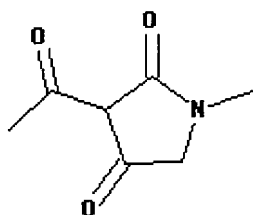
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



en donde R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba, como en los siguientes compuestos realizados:



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

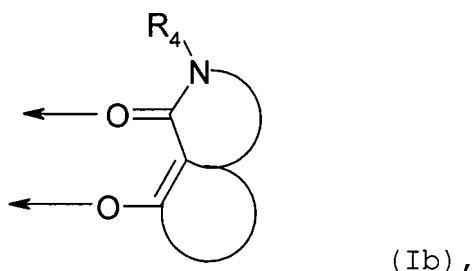


que lleva oxo como un sustituyente,

o, en otra de las configuraciones

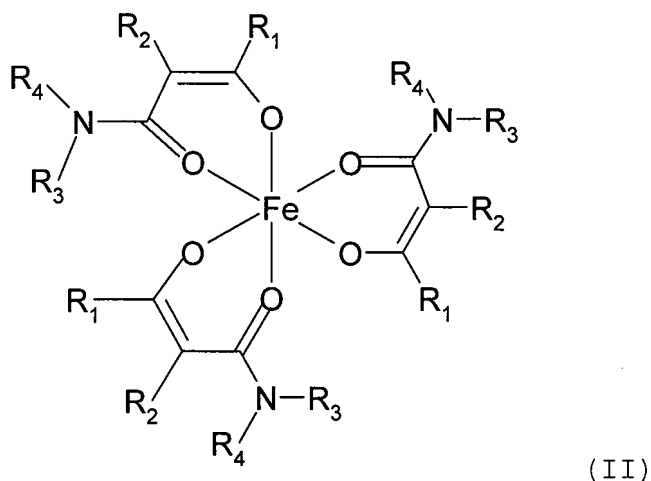
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un

anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):



en donde R_4 es conforme se define líneas arriba, o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

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



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son respectivamente definidos conforme se menciona líneas arriba o de manera preferible conforme se menciona a continuación.

En una configuración preferida de la invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste de:

- alquilo C_{1-6} , de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, opcionalmente substituido con alcoxi C_{1-4} , conforme se explica líneas arriba, o con dialquilaminocarbonilo, también como se explica líneas arriba,
- cicloalquilo C_{3-6} , de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,

- cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- hidroxialquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y
- halógeno-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- alcóxicarbonilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, o
- arilo, de manera preferible fenilo, opcionalmente substituido con alcoxi C₁₋₄, conforme se explica líneas arriba.

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

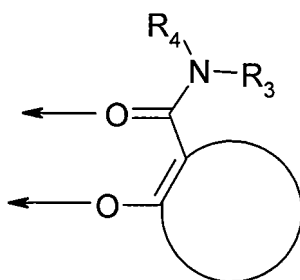
En una configuración preferida de la invención, R₂ se selecciona del grupo que consiste de:

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

- halógeno-alquilo C_{1-4} , de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y
- ciano.

De manera particularmente preferible, R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano, respectivamente de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, incluso más preferiblemente hidrógeno, metilo y halógeno, en particular cloro o flúor, de manera mucho más preferible hidrógeno o flúor.

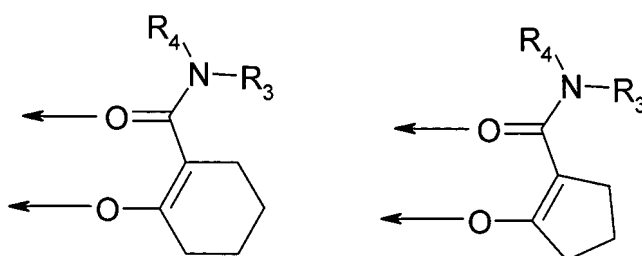
En una de las configuraciones de la invención, R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, pueden formar un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, que puede contener opcionalmente uno o más (tal como, en particular, 2) heteroátomos. En ese caso, los ligandos β -cetoamida de la siguiente fórmula están presentes:



en donde R_3 y R_4 son conforme se describe líneas arriba o a continuación. No obstante, esta configuración es menos preferida.

En esta configuración, R_1 y R_2 juntos representan de manera preferible un grupo propileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) o un grupo butileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), en el cual un grupo metileno ($-CH_2-$), respectivamente, puede ser reemplazado con $-O-$, $-NH-$, o $-NR_5-$, en donde R_5 es alquilo opcionalmente substituido, y en donde los grupos formados por R_1 y R_2 pueden además respectivamente ser substituidos por uno a tres substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino y mono- o di-

(alquil C₁₋₄)amino. Los ligandos ejemplares son los siguientes:



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

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

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

De manera preferible, R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de:

- hidrógeno, y
- grupos alquilo substituidos o no substituidos, tales como aquéllos seleccionados de:
- alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, tal como dimetil- o dietil-amino-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona

líneas arriba,

- di(alquil C₁₋₆)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆, tal como aminocarbonil-alquilo C₁₋₆, dimetil- o dietil-aminocarbonil-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- cicloalquilo C₃₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- alcoxicarbonil C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- hidroxil-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y
- halógeno-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba.

cuando sea posible también puede estar presente más de un sustituyente en forma simultánea en el alquilo, tal como hidroxil y alcoxicarbonilo C₁₋₃, o más grupos hidroxilo, tal como de 2 a 3 grupos hidroxilo,

cicloalquilo C₃₋₆ también incluye heterociclilo C₃₋₆, y cuando sea apropiado -CH₂- puede ser reemplazado por -S-, en cada caso conforme se describe líneas arriba, o

R₃ y R₄ juntos forman un grupo etileno (-CH₂-CH₂-)-, propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-)-, isopropileno (-CH₂-CH(CH₃)-)-, butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)-, isobutileno-, pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)-, o isopentileno, en el cual un grupo metileno (-CH₂-),

respectivamente, puede ser reemplazado con $-O-$, $-NH-$, o $-NR_5-$, en donde R_5 es alquilo opcionalmente substituido, y en donde los grupos formados por R_3 y R_4 pueden además respectivamente ser substituidos por uno a tres substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxil, alcoxi C_{1-4} , amino ($-NH_2$) y mono- o di-(alquil C_{1-4})amino. Lo que quiere decir que R_3 y R_4 en este caso, forman un heterociclo de 5 a 6 elementos conteniendo nitrógeno opcionalmente substituido, tal como los que se indican líneas arriba o a continuación.

De manera particularmente preferible, R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan de

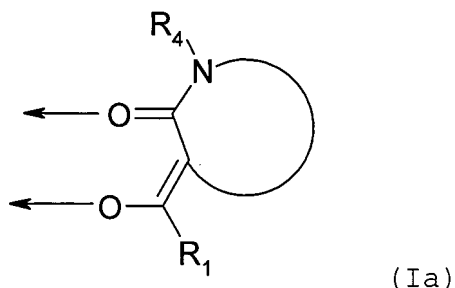
- hidrógeno,
- alquilo C_{1-6} , de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, en particular metilo, etilo, propilo, en particular n-propilo, butilo, en particular n-butilo, pentilo, en particular n-pentilo y hexilo, en particular n-hexilo, e
- hidroxil-alquilo C_{1-4} , de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y de manera preferible hidroximetilo, hidroxietilo,
- alcoxycarbonil C_{1-3} -alquilo C_{1-6} , de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y de manera preferible metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,
- alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , conforme se menciona líneas arriba.

Asimismo, en una configuración preferida, R_3 y R_4 juntos forman un grupo pentileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), en el cual un grupo metileno ($-CH_2-$), respectivamente, puede ser reemplazado con $-O-$, $-NH-$, o $-NR_5-$ (conforme se define líneas arriba), y que puede ser respectivamente substituido por un substituyente seleccionado de hidroxil, alcoxi C_{1-4} , amino ($-NH_2$) y mono- o di-(alquil C_{1-4})amino. Los ejemplos de los grupos que surgen de R_3 y R_4 y el

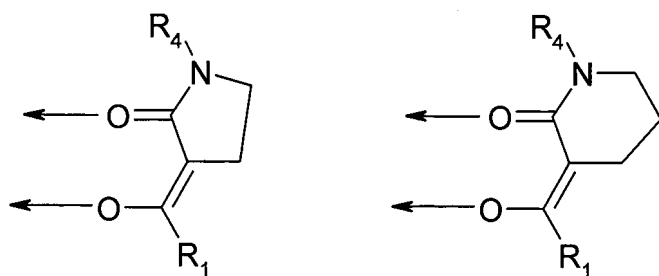
átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, son, por ejemplo los heterociclos enlazados con nitrógeno mencionados líneas arriba, que pueden tener opcionalmente de 1 a 3, tal como 1 ó 2 heteroátomos, tal como en particular O, N, tal como azetidin-1-ilo, azetidinilo sustituido, tal como 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidinilo, tal como pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo sustituido, tal como 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilo, 2-etoxipirrolidin-1-ilo, 3-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-etoxipirrolidin-1-ilo, piperidinilo, tal como piperidin-1-ilo, piperidinilo sustituido, tal como 4-metil-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, 4-metoxi-1-piperidilo, 4-etoxi-1-piperidilo, 4-metoxycarbonil-1-piperidilo, 4-etoxycarbonil-1-piperidilo, 4-carboxi-1-piperidilo, 4-acetil-1-piperidilo, 4-formil-1-piperidilo, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidilo, 4-(dietilamino)-1-piperidilo, 4-amino-1-piperidilo, 2-(hidroximetil)-1-piperidilo, 3-(hidroximetil)-1-piperidilo, 4-(hidroximetil)-1-piperidilo, 2-hidroxi-1-piperidilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, morfolin-4-ilo, morfolinilo sustituido, tal como 2,6-dimetilo morfolin-4-ilo, piperazinilo, tal como piperazin-1-ilo, piperazinilo sustituido, tal como 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo.

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

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

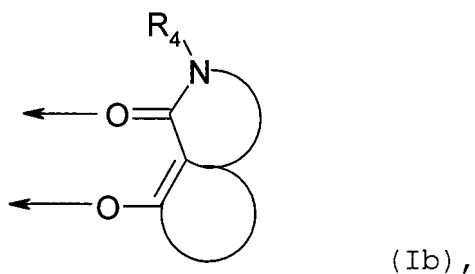


en donde R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba. Los ejemplos para dichos ligandos son compuestos en los cuales R_2 y R_3 juntos forman un grupo etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) o propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$):



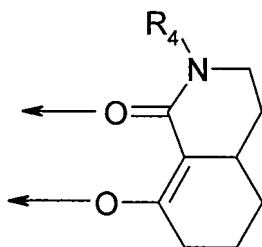
Los ligandos de este tipo se describen, por ejemplo, en Korte et al., Chemische Berichte, 95, 2424 y Wamhoff et al., Liebigs Ann. Chem. 715, 23-34 (1968).

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

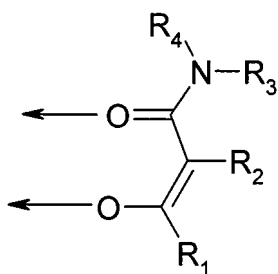


en donde R_4 es conforme se define líneas arriba.

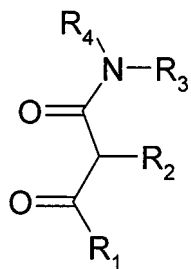
Los ejemplos de dichos ligandos incluyen:



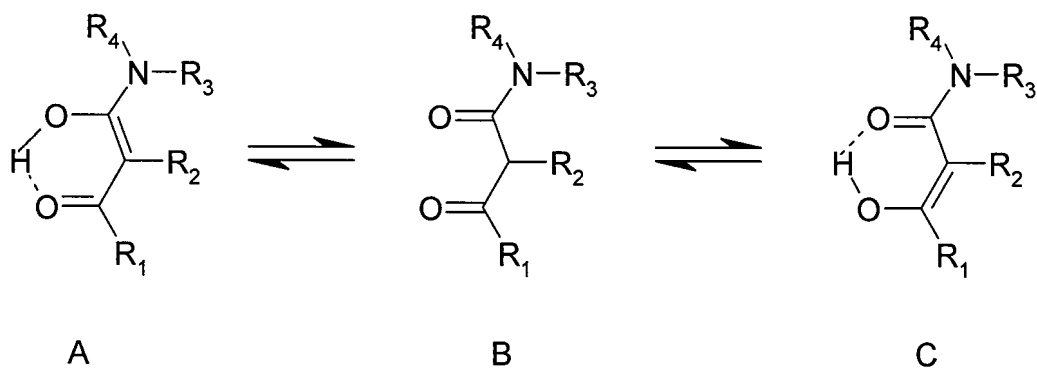
Es evidente para la persona experta en la técnica que los ligandos de acuerdo con la invención



surgen de los correspondientes compuestos de β -cetoamida:

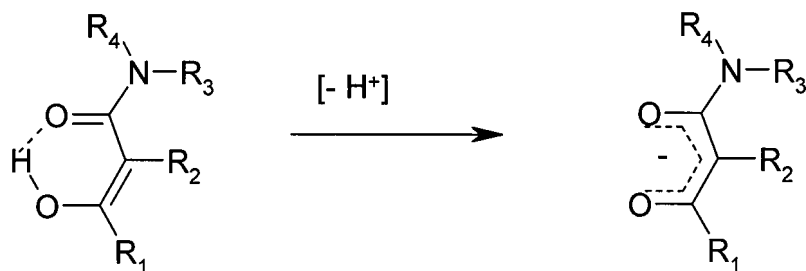


, en los cuales hay un tautomerismo ceto-enol, como es conocido:

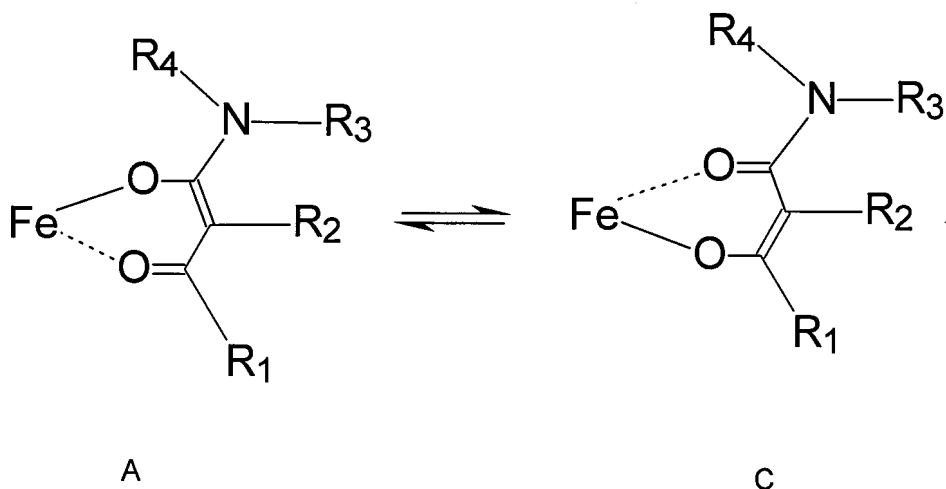


Las formas mesoméricas A y C no se pueden distinguir desde el punto de vista analítico. En el contexto de la presente invención, en cada caso, se incluyen todas las formas, pero en el contexto de la presente invención el ligando en general, sólo se extrae en la forma ceto.

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

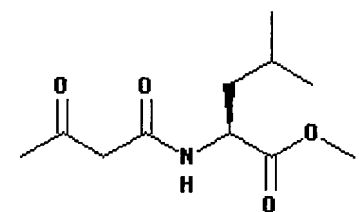
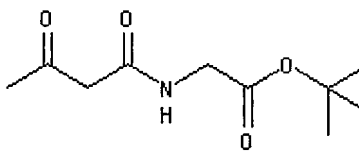
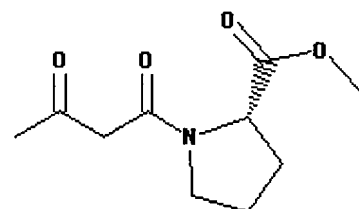
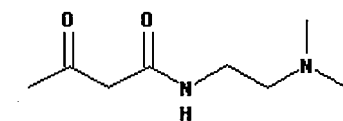
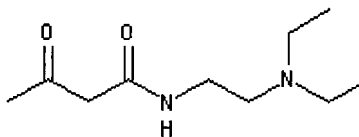
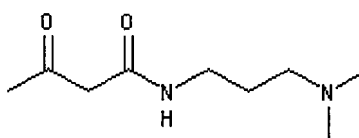
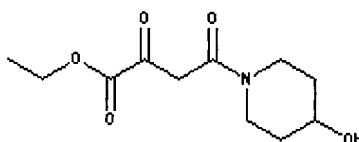
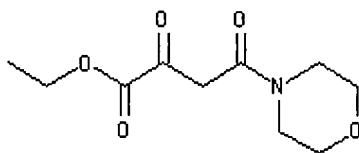


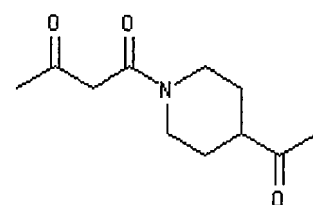
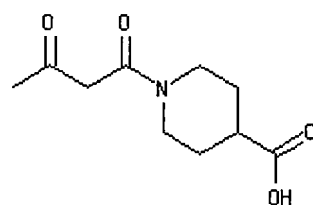
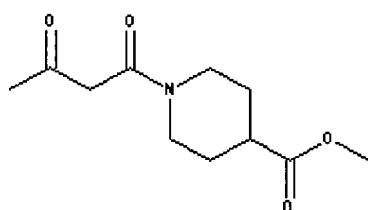
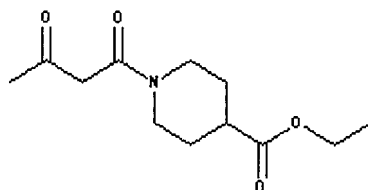
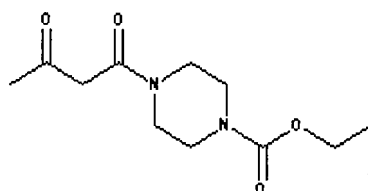
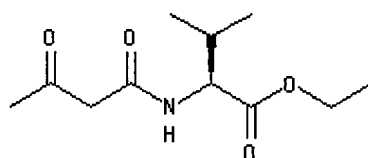
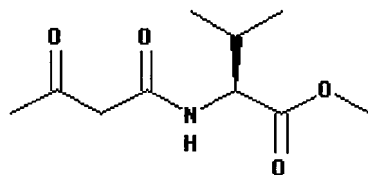
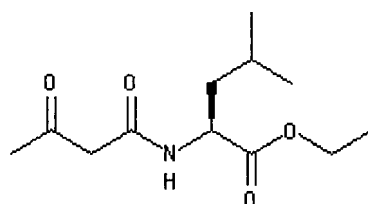
formalmente, por consiguiente, lleva a carga uninegativa. También para los compuestos del complejo de hierro en el contexto de la presente invención, sólo se ilustra únicamente una de las fórmulas de resonancia localizada:

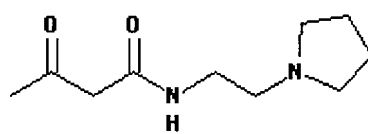
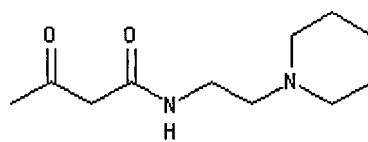
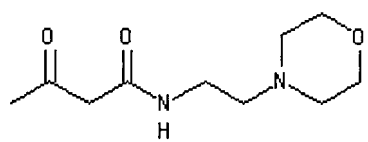
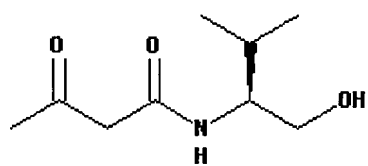
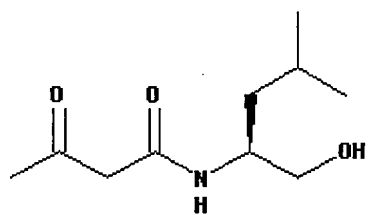
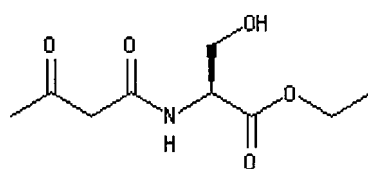
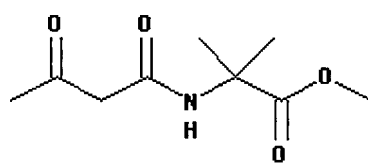
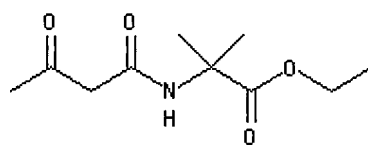


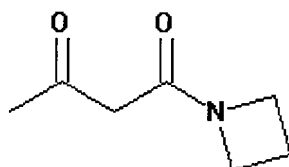
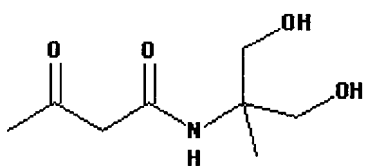
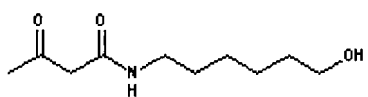
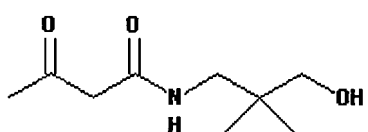
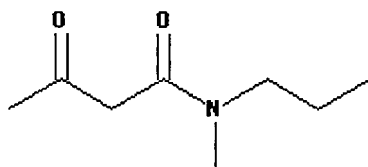
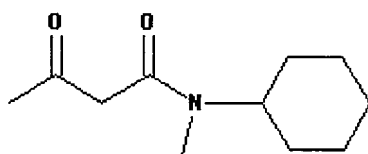
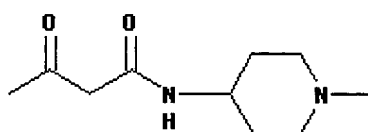
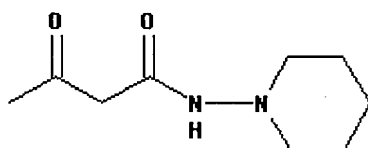
aunque debido a la menor densidad de electrones en el átomo de oxígeno amídico, se debe esperar que prevalezca la fórmula de resonancia C. Como se explica líneas arriba, no es posible una distinción analítica de las fórmulas de resonancia A y C.

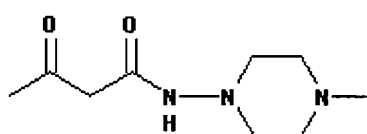
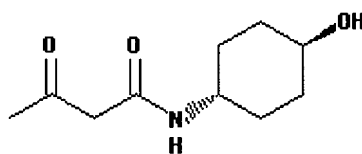
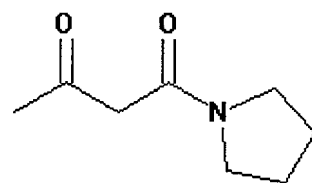
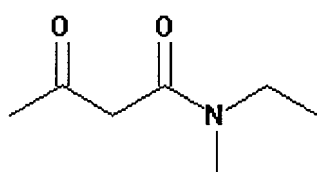
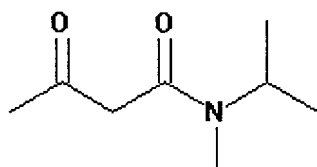
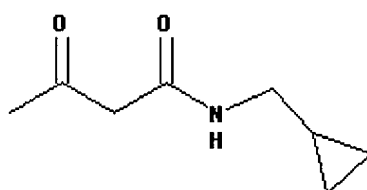
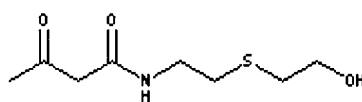
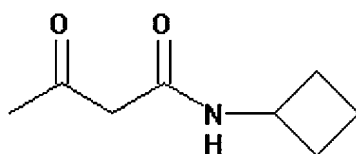
Los ejemplos de los ligandos de β -cetoamida que se utilizan en la presente invención se muestran a continuación:

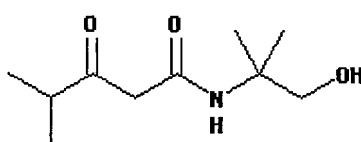
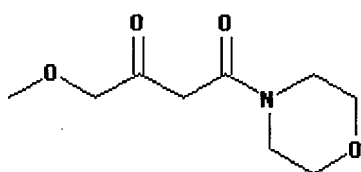
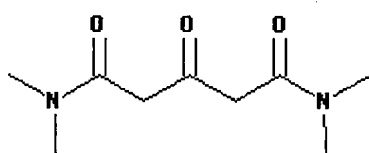
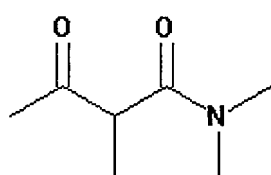
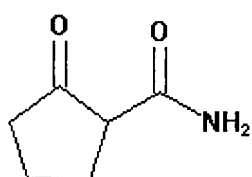
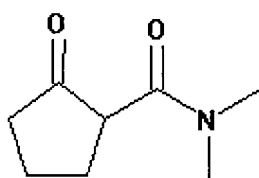
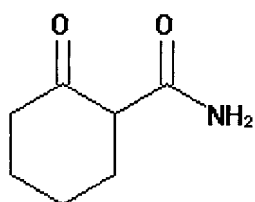
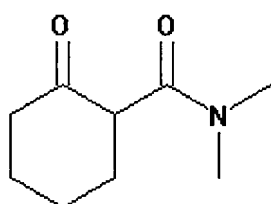


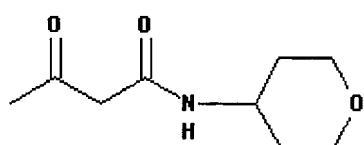
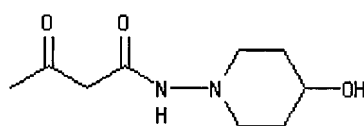
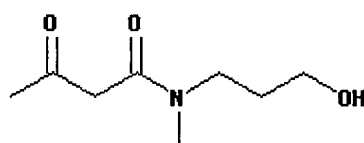
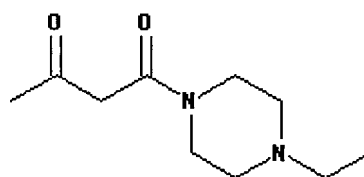
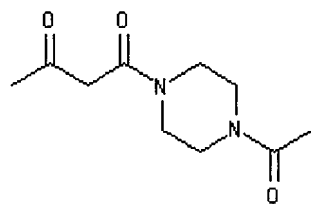
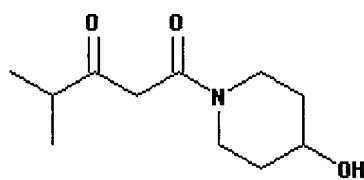
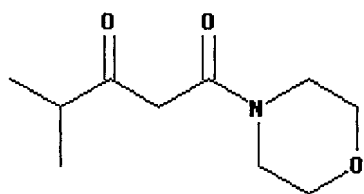
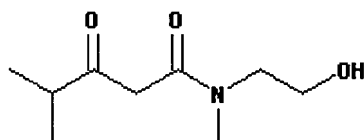


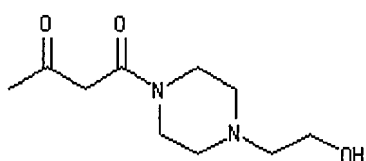
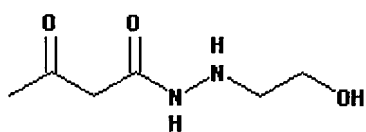
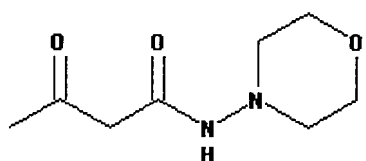
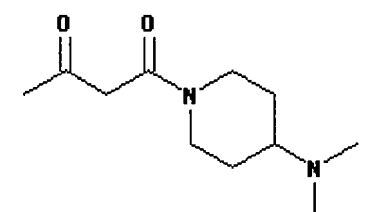
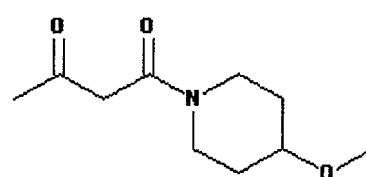
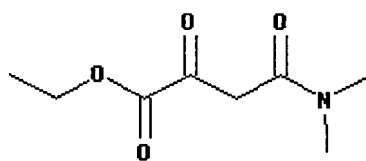
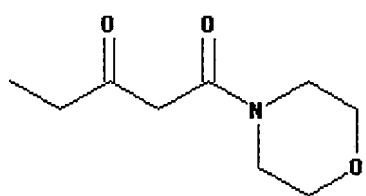
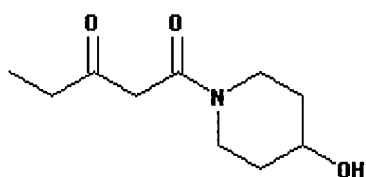


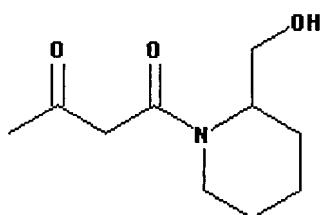
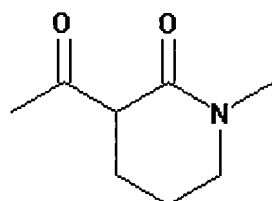
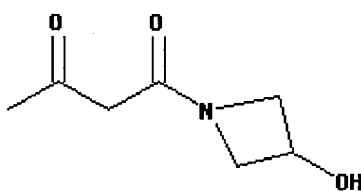
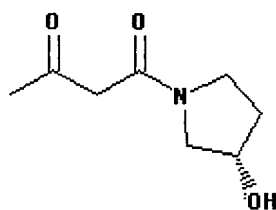
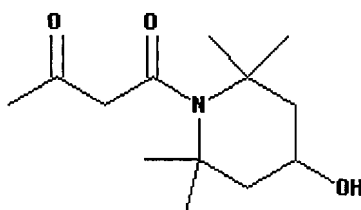
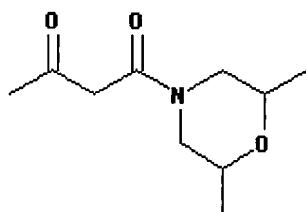
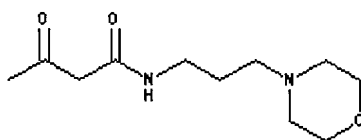
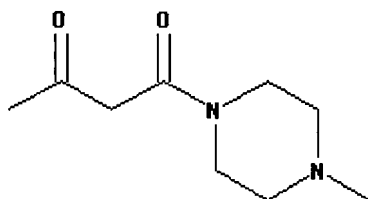


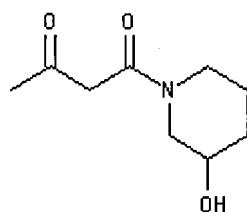
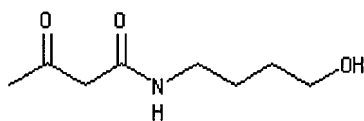
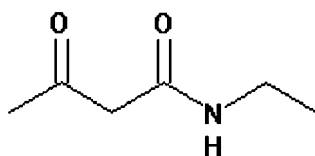
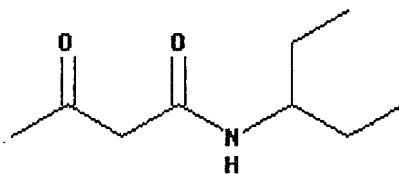
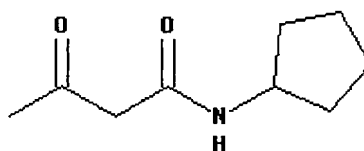
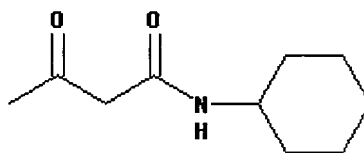
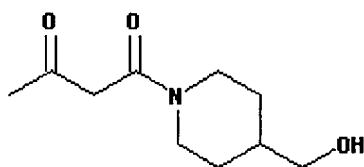
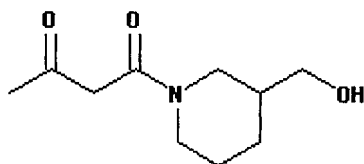


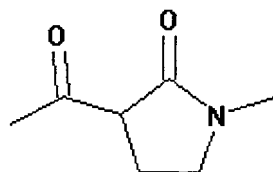
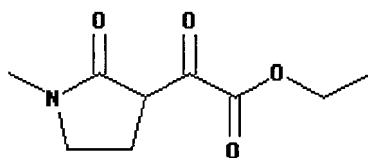
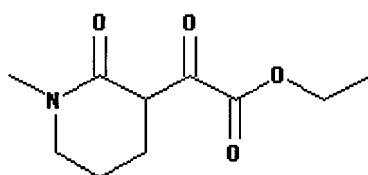
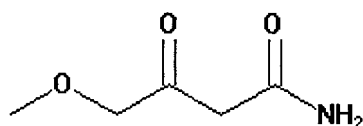
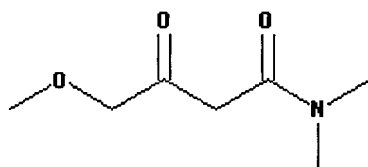
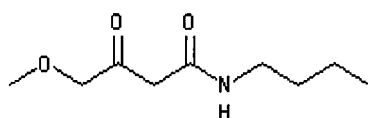
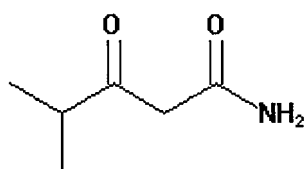
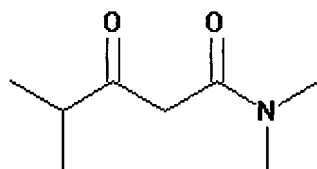


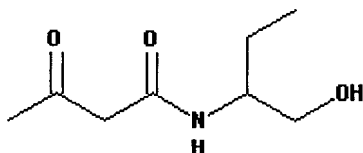
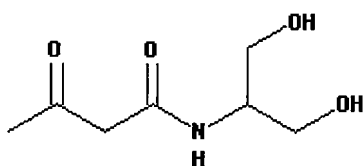
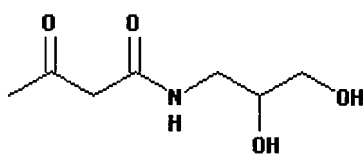
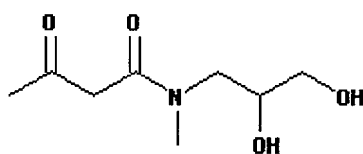
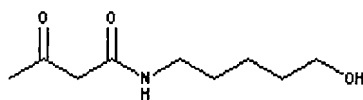
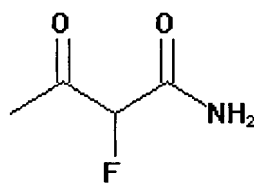
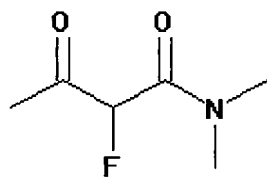
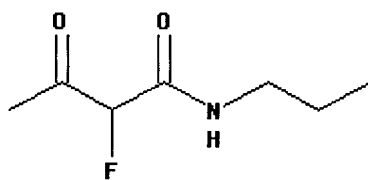


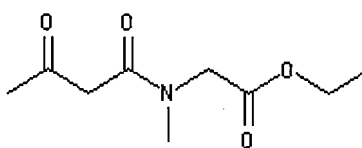
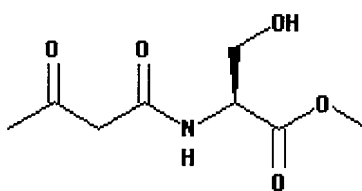
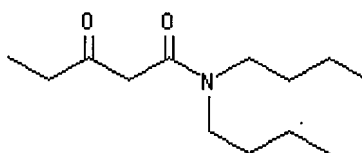
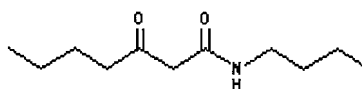
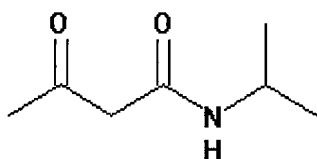
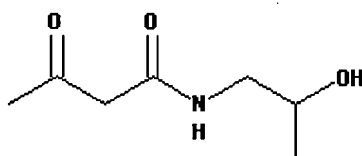
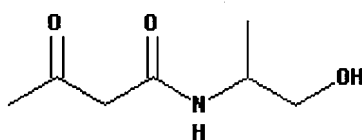


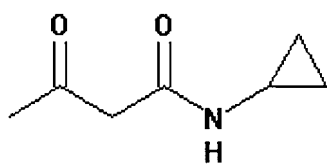
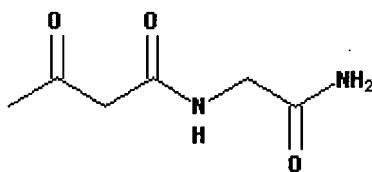
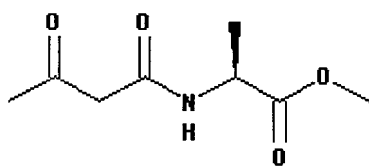
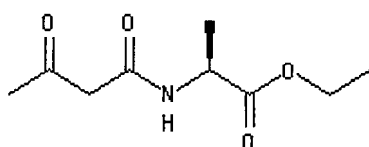
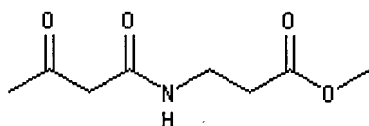
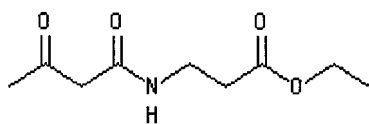
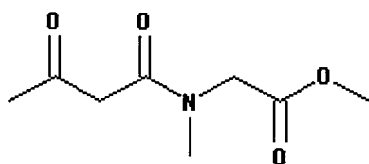


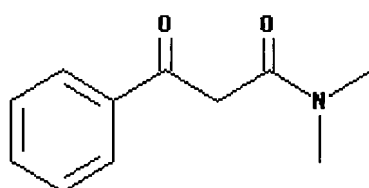
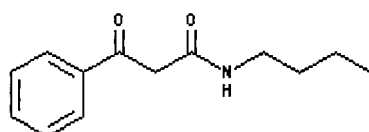
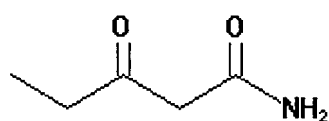
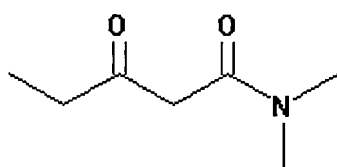
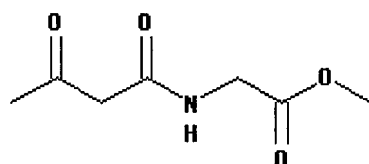
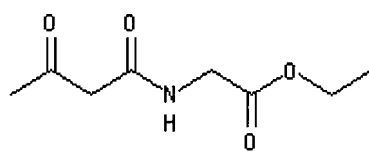
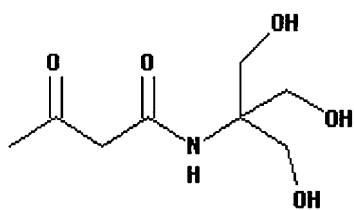


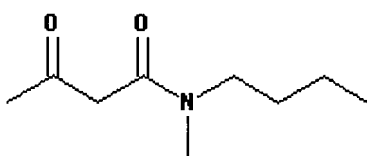
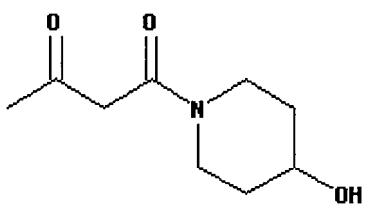
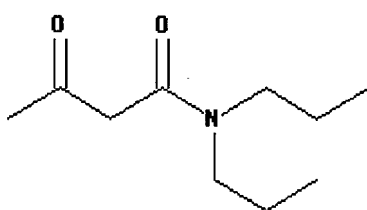
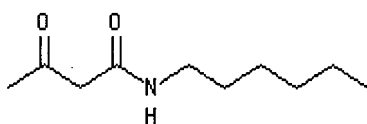
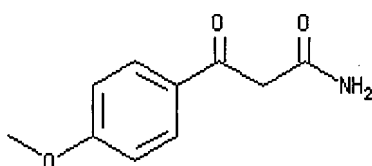
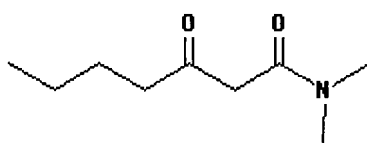
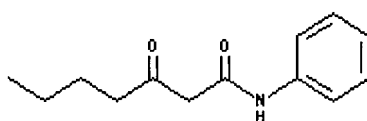


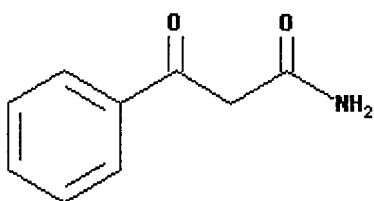
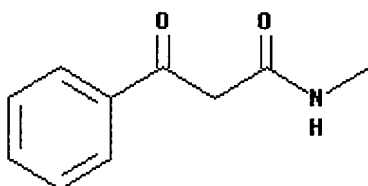
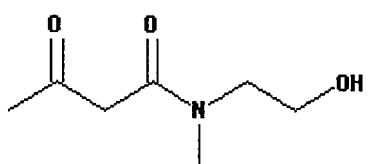
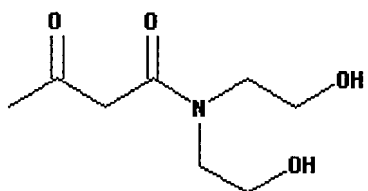
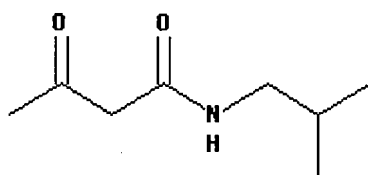
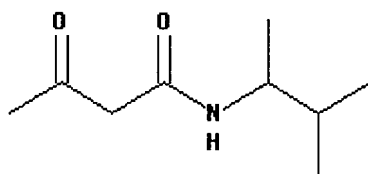
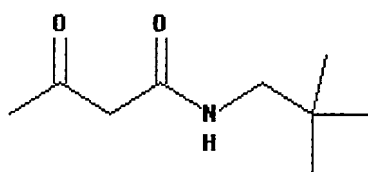


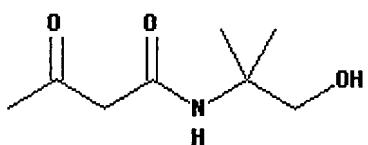
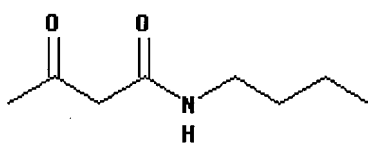
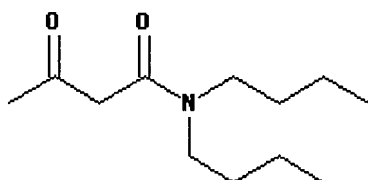
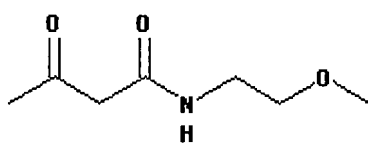
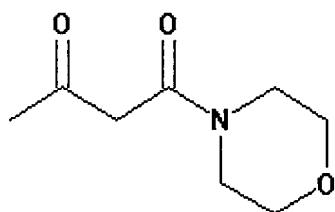
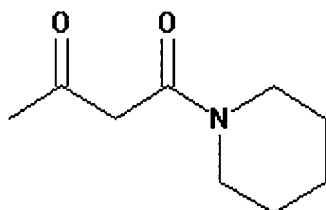
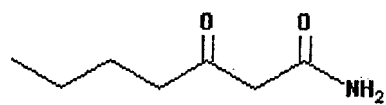
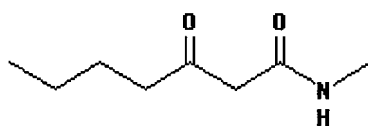


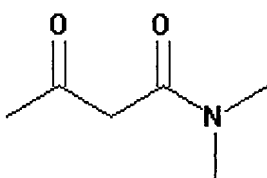
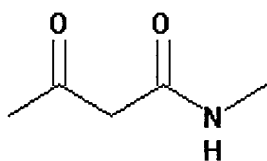
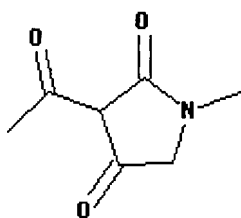
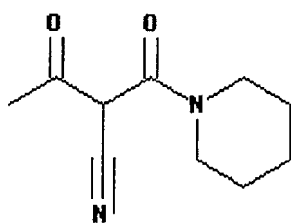
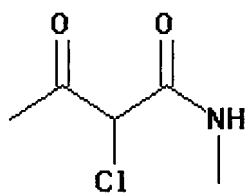
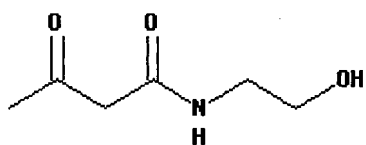
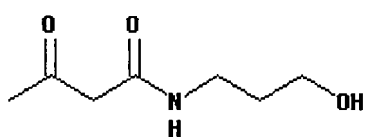


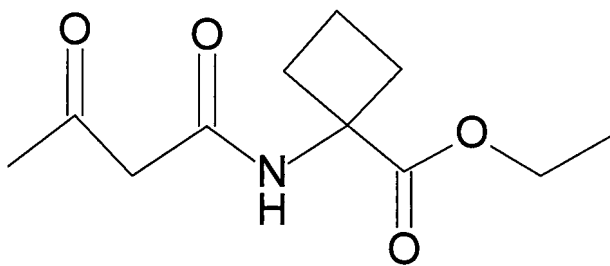
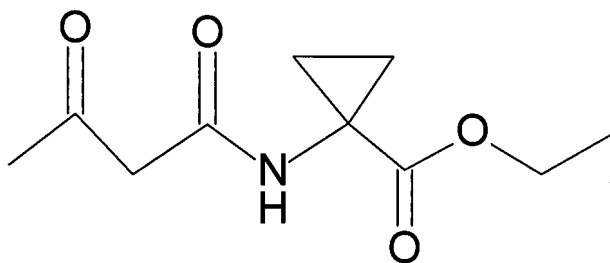
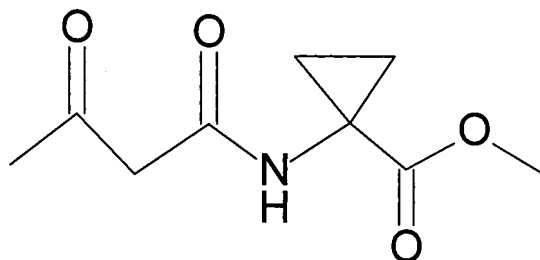
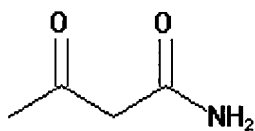
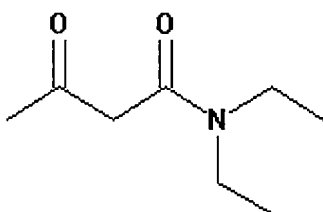
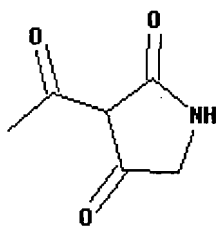


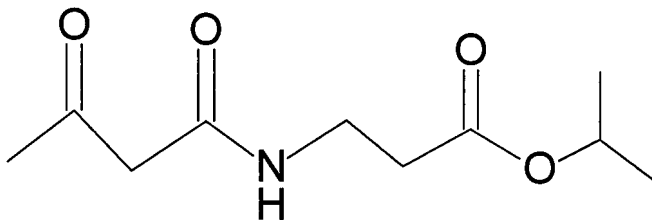
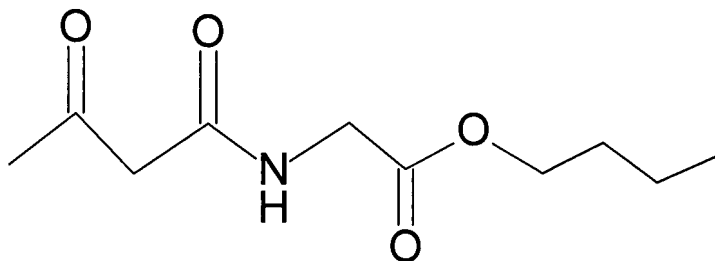
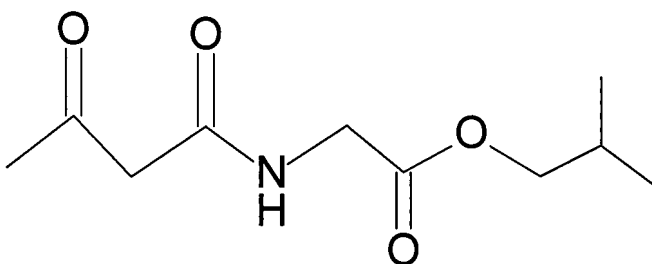
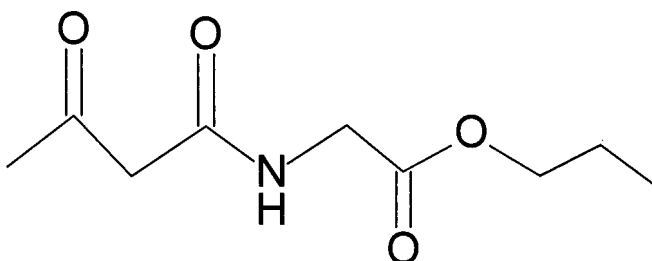
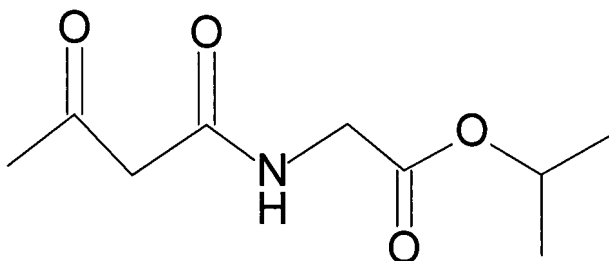
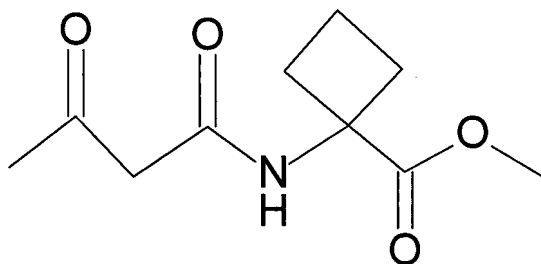


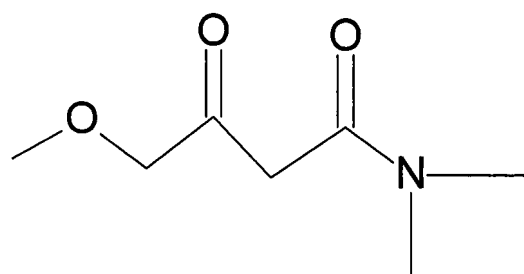
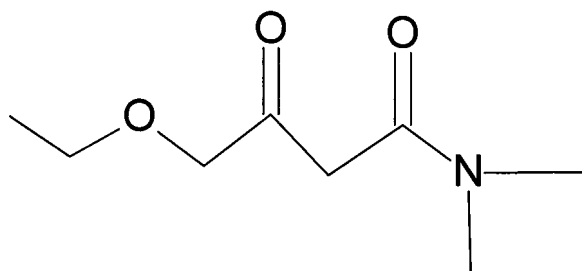
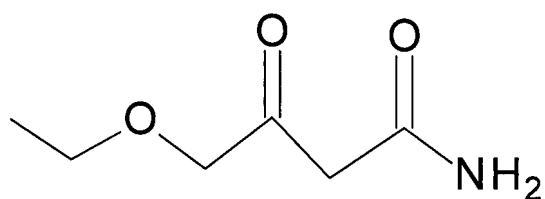
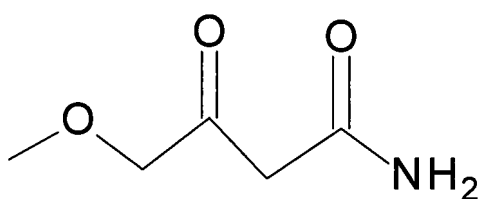
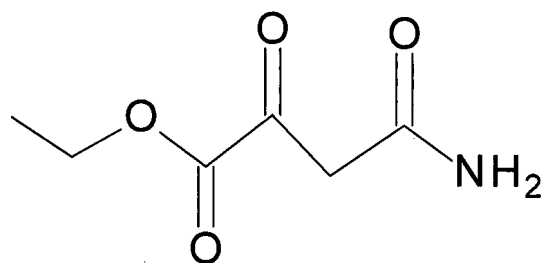
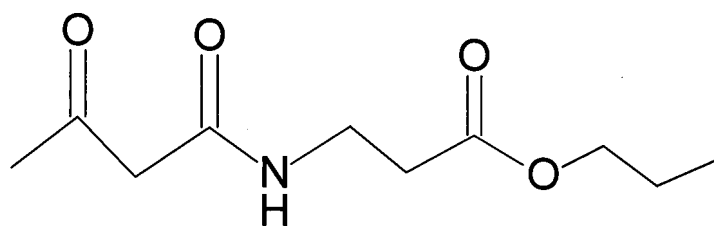


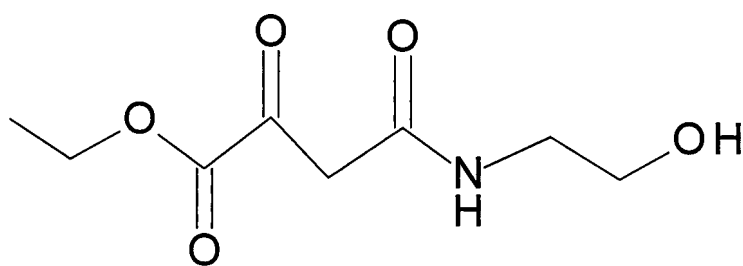
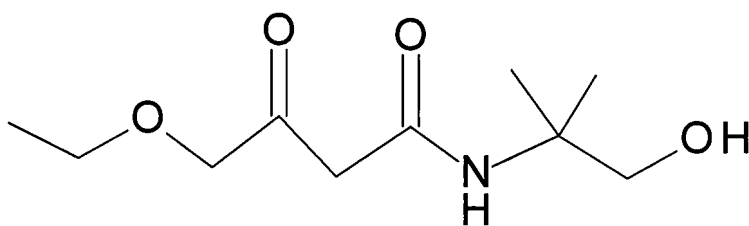
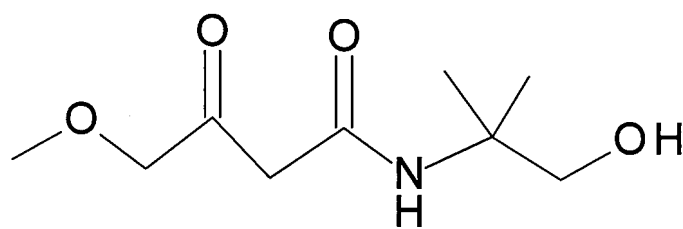
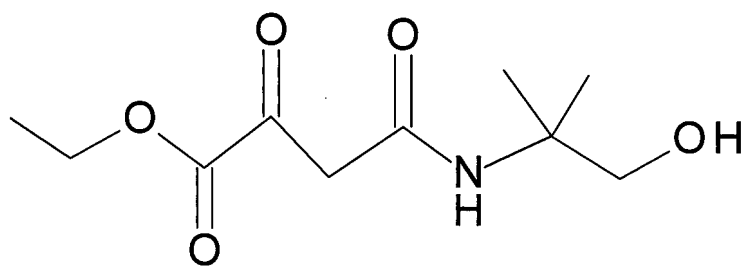
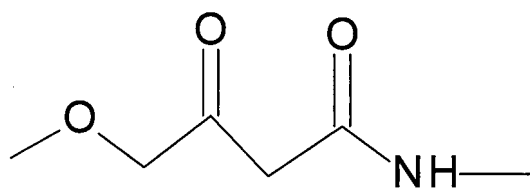
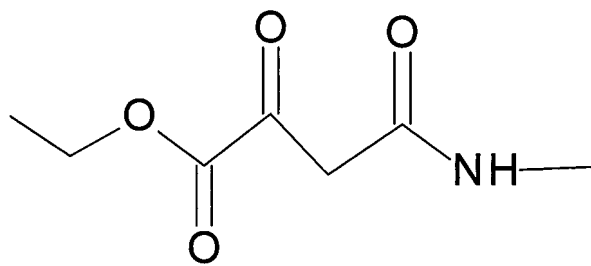


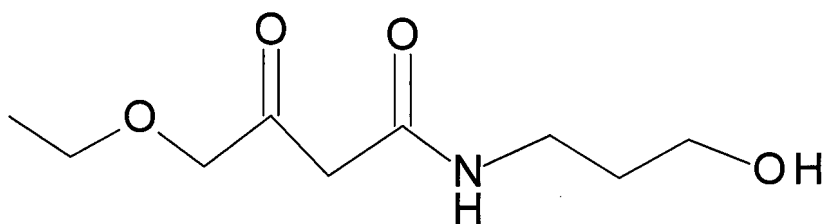
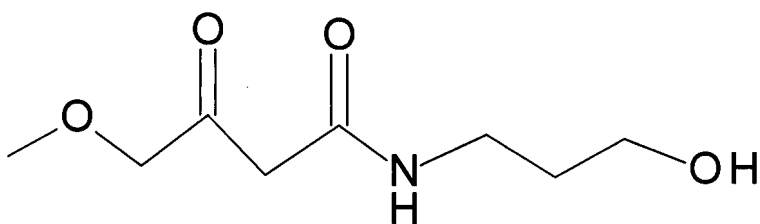
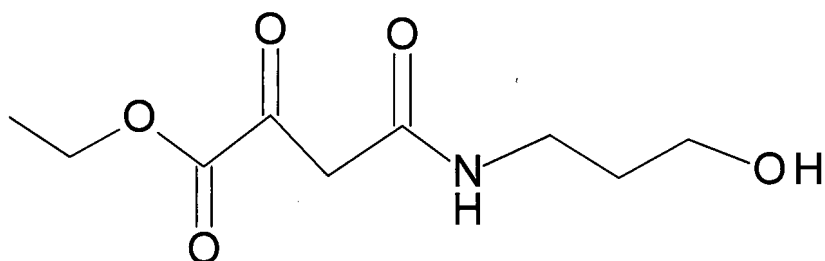
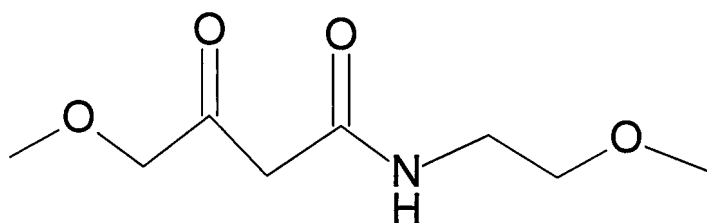
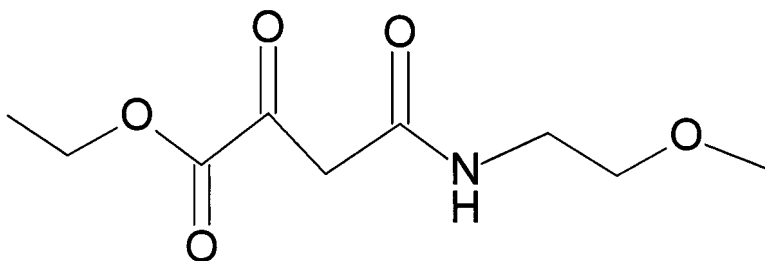
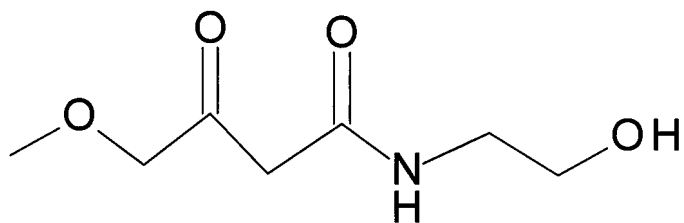


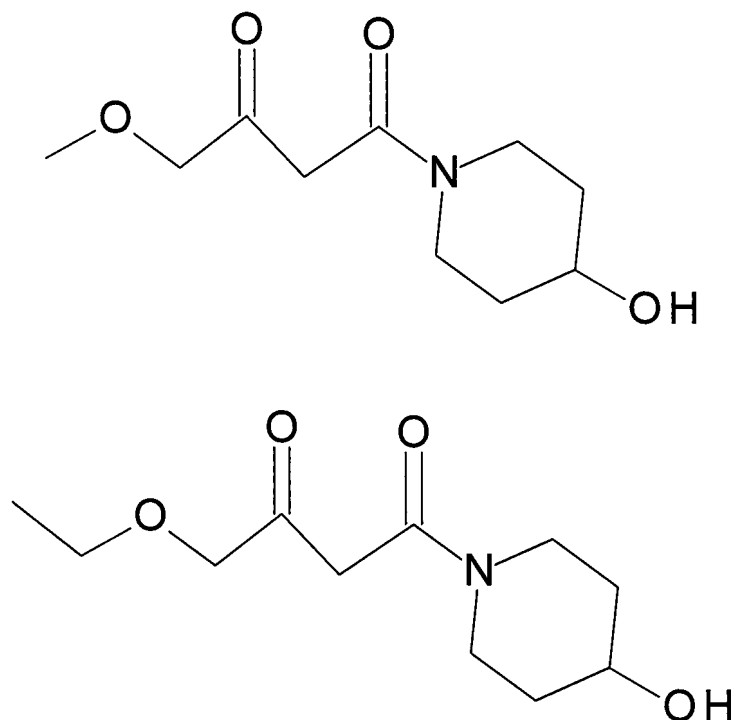












Los compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida, en particular de la fórmula general (II), pueden estar presentes en la forma de varios isómeros. Las formas isoméricas incluyen, por ejemplo, regioisómeros que difieren en la posición de los ligandos relativo uno con otro, incluyendo los denominados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

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

(En la presente invención, los dígitos 1-6 en „1-6C” o „C1-6”, o

„1-4“ en „1-4C“ o „C1-4“, etc. en cada caso significan la cantidad de los átomos de carbono de las designaciones del grupo hidrocarburo precedente).

R₁ se selecciona del grupo que consiste de:

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

R₂ se selecciona del grupo que consiste de:

- H,
- alquilo 1-6C,
- cicloalquilo 3-6C,
- fluoroalquilo 1-4C,
- halógeno,
- ciano;

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

R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de:

- H,
- alquilo 1-6C,
- cicloalquilo 3-6C,
- cicloalquil 3-6C-alquilo 1-4C,
- alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C,
- alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C,
- hidroxialquilo 1-4C,

- fluoro-alquilo 1-4C;

o R_3 y R_4 juntos forman un grupo etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), hidroxipropileno, de manera preferible 2-hidroxipropileno, 3-metilpropileno, butileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2-hidroxibutileno, 2-metoxibutileno, isobutileno, pentileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), hidroxipentileno, de manera preferible 3-hidroxipentileno, metoxipentileno, de manera preferible 3-metoxipentileno, etoxipentileno, de manera preferible 3-etoxipentileno, propoxipentileno, de manera preferible 3-propoxipentileno, isopropoxipentileno, de manera preferible 3-isopropoxipentileno, ciclopropoxipentileno, de manera preferible 3-ciclopropoxipentileno, azapentileno en particular $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o oxapentileno, en particular $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

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

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

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

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

ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C, incluye de manera preferible un grupo alquilo 1-6C descrito líneas arriba, que se enlaza a un grupo carbonilo que está presente con un grupo alcoxi 1-3C como un éster de ácido carboxílico. Los ejemplos para los mismos pueden ser metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo e isopropoxycarbonilmetilo.

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

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

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

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

Halógeno significa F, Cl, Br, I.

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

De manera particularmente preferible:

R₁ se selecciona del grupo que consiste de:

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

R₂ se selecciona del grupo que consiste de:

- H,
- alquilo 1-6C;

y

R₃ y **R₄** son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de:

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

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

De manera particularmente preferible:

R₁ se selecciona del grupo que consiste de:

- alquilo 1-6C;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de:

- H,
- alquilo 1-6C;

y

R₃ y **R₄** son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de:

- H,

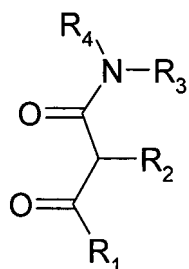
- alquilo 1-6C,
- alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C,
- alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C,
- hidroxialquilo 1-4C;

o R_3 y R_4 juntos forman un grupo pentileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), hidroxipentileno, de manera preferible 3-hidroxipentileno u oxapentileno, conforme se describe líneas arriba.

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

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

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

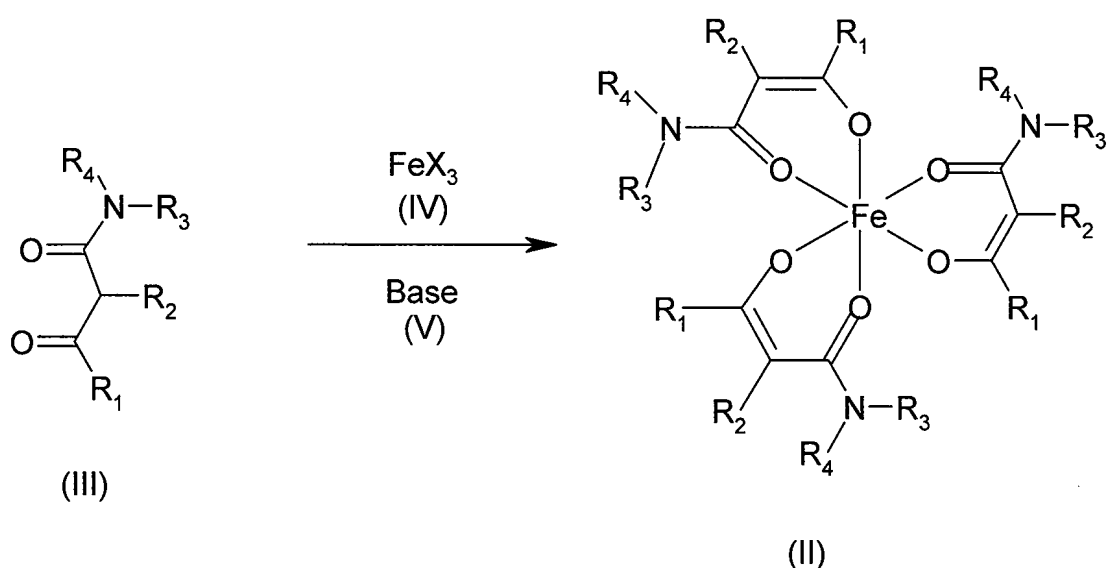


(III)

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

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

Otro método preferido se muestra en el siguiente esquema:

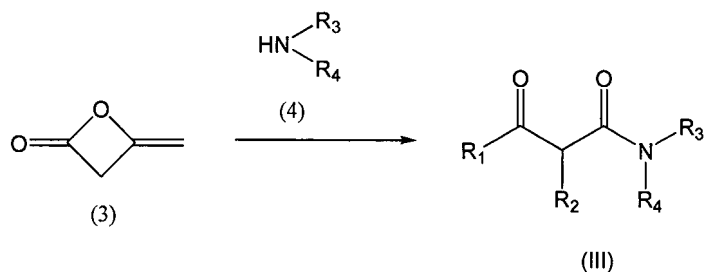


en donde R₁ a R₄ son conforme se definen líneas arriba, X es un anión tal como un halogenuro, tal como cloruro, un carboxilato, tal como acetato, sulfato, nitrato y acetilacetionato y la base es una base orgánica o inorgánica común.

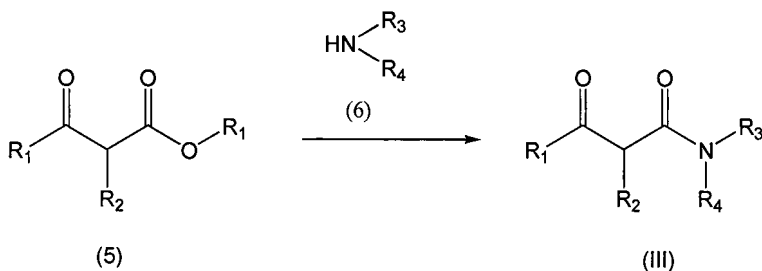
En el método de acuerdo con la invención, de manera preferible 3-5 eq de ligando (III), utilizando las sales adecuadas (IV) de hierro(III) (en este caso son particularmente adecuadas cloruro de Fe(III), acetato de Fe(III), sulfato de Fe(III) y acetilacetionato de Fe(III)), se hacen reaccionar bajo condiciones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

Los ligandos (III) requeridos para la preparación de los complejos están ya sea disponible comercialmente o se prepararon de acuerdo con el siguiente método de síntesis. Para este propósito, se utilizaron dos diferentes procesos de síntesis.

Para los ligandos de la fórmula general $R_1 = \text{metilo}$, $R_2 = \text{H}$ la dicetona (3) disponible comercialmente fue hecha reaccionar bajo condiciones estándares con la correspondiente amina (4) para formar el ligando de la fórmula general (III).



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



en donde R_1 a R_4 son respectivamente definidos conforme se menciona líneas arriba.

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

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de

los compuestos de acuerdo con la invención en las cuales el complejo de hierro(III) formalmente lleva una carga negativa incluyen, por ejemplo, las sales con bases aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuadas, tales como, por ejemplo, sales con hidróxidos alcalinos o de tierra alcalina, tal como NaOH, KOH, Ca(OH)_2 , Mg(OH)_2 , etc., compuestos de amina tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, metilglucamina, 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-hidroxil-metil-propandiol-(1,3) (TRIS), etc.

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

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

Efectos farmacológicos ventajosos:

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

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

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

Los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención son asimismo adecuados para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres gestantes, anemia por deficiencia latente de hierro en niños y adolescentes, anemia por deficiencia de hierro causada por anormalidades gastrointestinales, anemia por deficiencia de hierro debido a pérdida de sangre, tal como hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, debido a úlceras, carcinoma, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), anemia por deficiencia de hierro causada por menstruación, anemia por deficiencia de hierro causada por lesiones, anemia por deficiencia de hierro debido a enfermedad celíaca, anemia por deficiencia de hierro debido a absorción reducida del hierro de la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia causada por anemia con deficiencia de hierro, deterioro de la función cerebral causada

por anemias con deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas causada por anemias con deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en el caso de cáncer, anemias por deficiencia de hierro causada por quimioterapias, anemias por deficiencia de hierro activadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; fallo cardíaco congestivo), anemias por deficiencia de hierro en el caso de insuficiencia renal crónica etapa 3-5 (CDK 3-5; enfermedades renales crónicas etapa 3-5), anemias por deficiencia de hierro activadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en el caso de artritis reumatoide (RA), anemias por deficiencia de hierro en el caso de lupus eritematoso sistémico (SLE) y las anemias por deficiencia de hierro en el caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD).

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención y las combinaciones anteriormente mencionadas de los compuestos de acuerdo con la invención con otras sustancias activas o medicinas pueden de esta manera ser utilizadas, en particular, en

la preparación de medicamentos para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, tal como la anemia por deficiencia de hierro en mujeres gestantes, anemia por deficiencia latente de hierro en niños y adolescentes, anemia por deficiencia de hierro causada por anormalidades gastrointestinales, anemia por deficiencia de hierro debido a pérdida de sangre, tal como hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, debido a úlceras, carcinoma, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, lesiones, anemia por deficiencia de hierro debido a enfermedad celíaca, anemia por deficiencia de hierro debido a absorción reducida del hierro de la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia causada por anemia con deficiencia de hierro, deterioro de la función cerebral causada por anemia por deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas.

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

Asimismo, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular de acuerdo con la fórmula (II), así como también opcionalmente uno o más compuestos adicionales efectivos desde el punto de vista

84
85

farmacéutico, así como también opcionalmente uno o más portadores y/o sustancias auxiliares y/o solventes aceptables desde el punto de vista farmacológico.

Estos son portadores, sustancias auxiliares o solventes farmacéuticos comunes. Las composiciones farmacéuticas mencionadas líneas arriba son adecuadas, por ejemplo, para aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragastrol o intracutánea y se proveen, por ejemplo, en la forma de píldoras, tabletas, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con película, tabletas de capas, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como un emplasto), formulaciones de liberación lenta, grageas, supositorios, geles, bálsamos, jarabes, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizaciones para inhalación, epipásticos, gotas, gotas nasales, pulverizaciones nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, jugos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección, etc.

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

Para este propósito, los compuestos de acuerdo con la invención son de manera preferible provistos en composiciones

farmacéuticas en la forma de píldoras, tabletas, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con película, tabletas de capas, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, formulaciones de liberación lenta, grageas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, polvos, formulaciones microcristalinas, epipásticos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en composiciones farmacéuticas que pueden contener varios portadores y/o materiales auxiliares orgánicos o inorgánicos conforme ellos se utilizan normalmente para propósitos farmacéuticos, en particular para formulaciones de medicamentos sólidos, tal como, por ejemplo, excipientes (tal como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), agentes aglutinantes (tal como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropil pirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa, almidón), agentes de desintegración (tal como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal cálcica de carboximetilcelulosa, hidroxipropil almidón, glicol sódico de almidón, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio), lubricantes (tal como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio), un saborizante (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo sabor naranja), agentes preservantes (tal como benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno, propilparabeno), estabilizantes (tal como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido

acético y ácidos multicarboxílicos de la serie titriplex, tal como, por ejemplo, ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), agentes de suspensión (tal como metilcelulosa, polivinil pirrolidona, estearato de aluminio), agentes de dispersión, agentes de dilución (tal como agua, solventes orgánicos), cera de abejas, mantequilla de cacao, polietilenglicol, petrolato blanco, etc.

Las formulaciones líquidas de medicamentos, tales como solventes, suspensiones y geles usualmente contienen un portador líquido, tal como agua y/o solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Asimismo, dichas formulaciones líquidas también pueden contener agentes que ajustan el pH, emulsificantes o agentes de dispersión, agentes de regulación, agentes preservantes, agentes humectantes, agentes de gelatinización (por ejemplo, metilcelulosa), tintes y/o agentes saborizantes. Las composiciones pueden ser isotónicas, esto es, ellas pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonicidad de la composición puede ser ajustada mediante el uso de cloruro de sodio y otros agentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tal como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol y otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas puede ser ajustada por medio de un agente espesante aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante dependerá del agente seleccionado. Los agentes preservantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden ser utilizados con el fin de incrementar el

tiempo de almacenamiento de las composiciones líquidas. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque también se puede utilizar una pluralidad de agentes preservantes incluyendo, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol y cloruro de benzalconio.

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

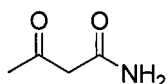
EJEMPLOS

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

COMPUESTOS DE ARRANQUE:

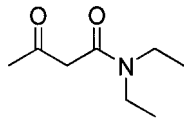
Los compuestos de arranque que se utilizan en los ejemplos se obtuvieron como a continuación.

A. N,N-diethyl-3-oxobutanamida

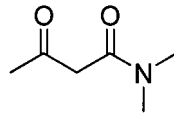


Disponible comercialmente: Fluka 00405

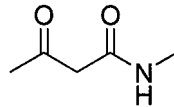
8a 88

B. N,N-diethyl-3-oxobutanamida

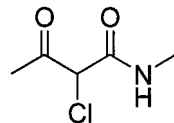
Disponible comercialmente: Aldrich 165093

C. N,N-dimetil-3-oxobutanamida

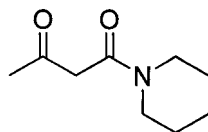
Disponible comercialmente: Aldrich 407054

D. N-metil-3-oxobutanamida

Disponible comercialmente: Acros 25544

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

Disponible comercialmente: Aurora Fine Chemicals Ltd. Kafd-00164

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

Una solución de 25 g (0,294 mol) de piperidina en 100 ml de *terc*-butil-metiléter se añadió en gotas a una solución de 26,25 g (0,310 mol) de diceteno en 200 ml de *terc*-butil-metiléter a una temperatura de -5 hasta 0 °C. Después de la agitación por 1 hora a -1 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y

el residuo fue destilado bajo vacío. Se obtuvo 49,55 g de producto como un líquido de color ligeramente amarillo.

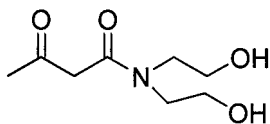
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3001, 2936, 2856, 1719, 1631, 1584, 1486, 1441, 1389, 1355, 1302, 1255, 1219, 1159, 1137.

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

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

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

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



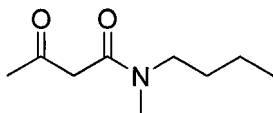
Una solución de 52,53 g (0,50 mol) de dietanolamina en 100 ml de MeOH se añadió en gotas a una solución de 40,00 g (0,48) de diceteno en 100 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación por 1 hora a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción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

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

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

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

H. *N*-butil-*N*-metil-3-oxobutanamida



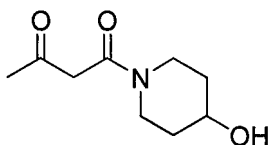
14,1 ml (0,12 mol) de N-n-butilmetilamina se añadió en gotas a una solución de 10,00 g (0,12 mol) de diceteno en 500 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación por 6 horas a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y el residuo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

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

LC-MS: 172 (M+H).

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

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



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

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

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

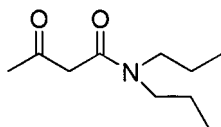
LC-MS: 186 (M+H).

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

92

(3H), 3,2 (2H), 3,6 (3H), 3,9 (2H).

J. 3-oxo-N,N-dipropilbutanamida



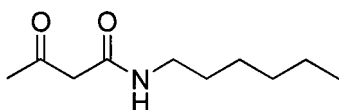
Una solución de 27,80 g (0,28 mol) de N,N-di-n-propilamina se añadió en gotas a una solución de 20,00 g (0,24) de diceteno en 100 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación por 3 horas a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada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

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

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

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

K. N-hexil-3-oxobutanamida



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

de producto como un sólido de color blanco.

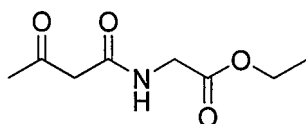
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3272, 3098, 2956, 2921, 2872, 2853, 1728, 1709, 1644, 1563, 1467, 1419, 1363, 1347, 1336, 1190, 1167.

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

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

I. N-(3-oxobutanoil)glicinato de etilo

(acetato de 3-oxo-butirilamino)etilo)



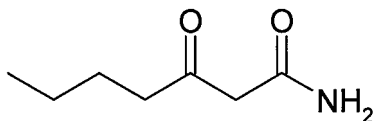
Una solución de 20,00 g (0,24 mol) de diceteno en 250 ml de tolueno se añadió en gotas a 0 °C a una solución de 33,21 g (0,24 mol) de clorhidrato del éster etílico de glicina (clorhidrato del éster aminoacético). Luego, se añadieron 40,00 g (0,48 mol) de NaHCO_3 y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente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

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

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

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

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

M. 3-oxoheptanamida

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

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

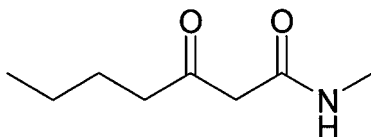
Análisis elemental: C 58,38; H 9,12; N 9,90.

LC-MS: 144 (M+H).

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

N. N-metil-3-oxoheptanamida

95-84



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

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

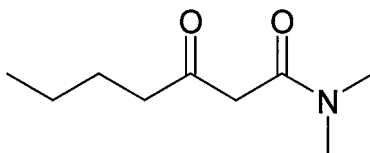
Análisis elemental: C 60,22; H 9,69; N 8,75.

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

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

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

96



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

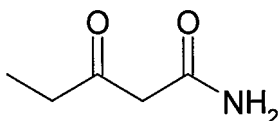
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2957, 2932, 2873, 1717, 1639, 1597, 1501, 1465, 1396, 1366, 1302, 1262, 1197, 1142, 1058, 933, 776, 726, 692, 645, 612.

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

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

P. 3-oxopentanamida

92



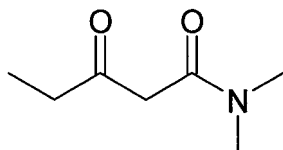
0,8 mol (100 ml) de metil-3-oxovalerato (éster metílico del ácido 3-oxo-pentanoico) y 220 ml de 7 N de solución de amoníaco en metanol se agitó por 4 horas a 110 °C en un reactor a presión. Después de enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, el producto en bruto fue retomado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

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

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

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

Q. N,N-dimetil-3-oxopentanamida



0,8 mol (100 ml) de metil-3-oxovalerato (éster metílico del ácido 3-oxo-pentanoico) y 250 ml de solución de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 1,4 mol de dimetilamina) se agitó por 4 horas a 110 °C en un reactor a presión. Después de

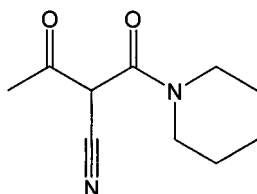
enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, los productos en bruto fueron retomados en 40 ml de agua, 30 ml de HCl al 32% y 40 ml de etanol y agitado por 24 horas a 100 °C. La mezcla se concentró de nuevo hasta secarse mediante evaporación, se retomó de nuevo en 300 ml de éster acético y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse mediante evaporación y el producto se secó completamente bajo una bomba de vacío por difusión de aceite. Se obtuvo 25,8 g del compuesto título.

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

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

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

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



En una atmósfera de nitrógeno, 45,6 (0,30 mol) de 1-cianoacetilpiperidina se suministró en 800 ml de THF (seco). Se añadió 18,7 g (0,47 mol) de NaH (60% en suspensión de aceite mineral) de manera que la temperatura interna no excedió de 10 °C (enfriando con un baño de hielo/NaCl). Esto fue seguido por agitación por 30 min a una temperatura de 0 a 10 °C. Se dosificaron 20 ml (0,28 mol) de acetilcloruro de manera tal que la temperatura interna no excedió de 10 °C. La mezcla de

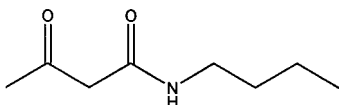
reacción fue posteriormente agitada por 1 hora a 45 °C. Luego, se añadieron 40 ml de ácido acético lentamente, la mezcla de reacción fue puesta en 2,0 l de agua con hielo y se dosificaron 50 ml de HCl (20% m/m). La mezcla fue agitada con 500 ml de tolueno, la fase orgánica fue separada, secada sobre 120 g de Na₂SO₄ y se filtró. La solución fue concentrada a 40 °C/80 mbar en el evaporador giratorio para formar un aceite y se enfrió con una mezcla de hielo y sal común. El sólido precipitado se filtró, lavó con 50 ml de tolueno frío, y se secó por un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a 50 °C / < 100 mbar. Se obtuvo 35,1 g de producto como un sólido.

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

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

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1,56 - 1,67 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 17,17 (br, s, 1H).

S. N-butil-3-oxobutanamida



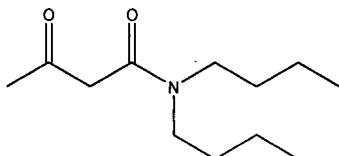
14,64 g (0,2 mol) de n-butilamina y 200 mg de DMAP se suministraron en 60 ml THP (seco) y se dosificó 16,8 g (0,2 mol) de diceteno a -5 hasta 5 °C. La mezcla de reacción fue luego agitada por 2 horas a una temperatura de 20 a 25 °C y luego concentrada en el evaporador giratorio. El residuo se secó por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

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

(100)

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

T. *N,N*-dibutil-3-oxobutanamida



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

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

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

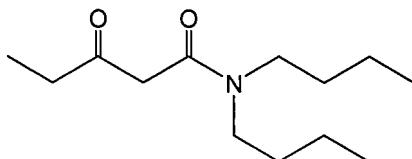
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] / tautómero ceto δ = 0,87 - 0,92 (m, 3H), 1,25 - 1,31 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (m, 2H), 2,23 (s,

10/100

3H), 3,26 - 3,30 (m, 2H), 3,45 (s, 2H); tautómero enol δ = 0,87 - 0,92 (m, 3H), 1,25 - 1,31 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 3,13 - 3,17 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 14,95 (br s, 1H).

U. No obtenido

V. *N,N*-dibutil-3-oxopentanamida



0,16 mol (20 ml) de 3-oxovalerato de metilo (éster metílico del ácido 3-oxo-pentanoico) y 0,415 mol (70 ml) de dibutilamina se agitaron por 3 h a 130 °C, cuando se formó metanol se removi6 por medio de un puente de destilaci6n. Despu6s de lo cual, el exceso de dibutilamina se destil6 en un evaporador giratorio, el producto en bruto se retom6 en 40 ml de agua y 90 ml de etanol, con 3 ml de HCl al 20% ajustado a un pH de 3 y agitado por 1 h a 50 °C. La mezcla fue evaporada de nuevo hasta secarse, se disolvi6 de nuevo en 200 ml de acetato de etilo y se lav6 3 veces con 100 ml de agua. La fase org6nica se sec6 sobre Na₂SO₄ y despu6s de la filtraci6n se evapor6 en un evaporador giratorio hasta secarse. Despu6s de secarse, se obtuvo 31,8 g del compuesto t6tulo.

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

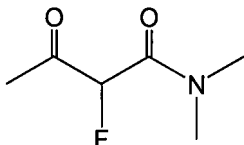
CHN- An6lisis elemental: C, 68,22; H, 11,336; N, 6,51.

LC-MS: M+H⁺ 228,5; M+Na⁺ 250,5.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): Taut6mero enol (40%), δ = 15,1 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (q, 2H), 1,04

(t, 3H); Tautómero ceto (60%), δ = 3,57 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 0,91 (t, 3H).

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



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

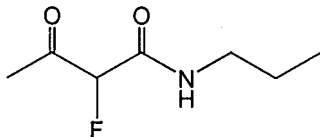
IR (puro, cm^{-1}): 2942, 1729, 1650, 1501, 1403, 1358, 1260, 1217, 1176, 1151, 1072, 962, 829, 705, 681, 632, 611.

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

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

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

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



0,8 mol (65,8 ml) de n-propilamina se añadió en gotas dentro de un periodo de 0,5 h a 0,2 mol (25 ml) de 2-fluoroacetoacetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó y luego se mantuvo por 2 h a 60 °C. Luego fue evaporada hasta secarse, se disolvió en 50 ml de agua y 60 ml de etanol y se ajustó con HCl al 32% hasta un pH de 3. Se evaporó de nuevo, se disolvió en 300 ml de

acetato de etilo, se filtró y se evaporó de nuevo hasta secarse. Se cromatografió 17 g de producto en bruto sobre 800 g de gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/1. Después de secarse, se obtuvo 14 g del compuesto título.

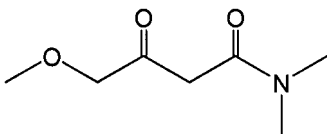
IR (puro, cm^{-1}): 3325, 2967, 2938, 2878, 1736, 1665, 1535, 1460, 1441, 1421, 1359, 1277, 1235, 1210, 1179, 1150, 1089, 963, 892, 818, 617.

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

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

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

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



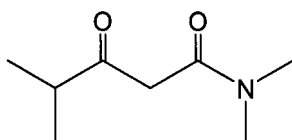
0,17 mol (25 g) de 4-metoxi-acetoacetato de metilo y 91 ml de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 0,51 mol de dimetilamina) se agitaron en un reactor a presión por 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción fue luego evaporada hasta secarse y 27 g de producto en bruto fue cromatografiado sobre 350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

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

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

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

104



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

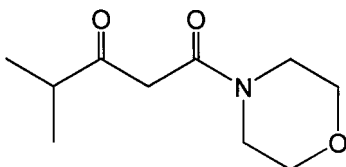
IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2934, 2875, 1714, 1630, 1597, 1502, 1467, 1396, 1384, 1359, 1322, 1263, 1207, 1162, 1142, 1073, 1047, 972, 927, 892, 782, 725, 701, 650, 614.

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

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

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

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



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

secarse. Después de secarse, se obtuvo 62,2 g del compuesto título.

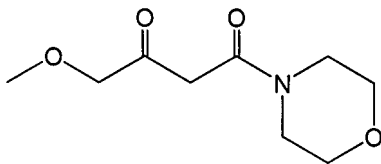
IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2929, 2858, 1713, 1636, 1587, 1460, 1436, 1385, 1361, 1301, 1272, 1243, 1190, 1166, 1113, 1069, 1050, 1036, 984, 964, 929, 886, 850, 779, 733, 700, 660, 619.

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

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

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

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



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

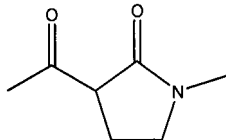
IR (puro, cm^{-1}): 2921, 2857, 2361, 1729, 1633, 1590, 1438, 1362, 1303, 1272, 1244, 1199, 1111, 1069, 1038, 1019, 984, 965, 939, 920, 849, 778, 718, 681, 631.

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

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ Tautómero enol (14%), δ = 14,8 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,60-3,32 (m, 8H), 3,30 (s,

3H); Tautómero ceto (86%), δ = 4,11 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,60-3,32 (m, 8H), 3,28 (s, 3H).

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

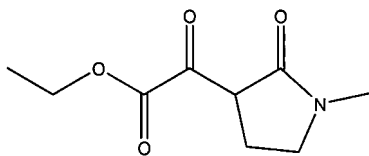


20,40 g (0,20 mol) de diisopropilamina se colocó en 200 ml de THF seco bajo nitrógeno y se añadió 80 ml de n-butil litio en hexano (2,5 M) en gotas. Se permitió agitar por 20 minutos y luego se añadió 20,00 g (0,20 mol) de 1-metil-2-pirrolidinona en gotas a -78°C . Después de agitar la mezcla de reacción por 1 hora se añadió 17,64 g (0,20 mol) de acetato de etilo seco a -78°C . La mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se agitó por 14 horas. El THF se removió en un evaporador giratorio bajo presión reducida y el residuo se retomó en 80 ml de 6 N de HCl. La fase acuosa ácida se saturó con NaCl y se extrajo 5 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se removió en un evaporador giratorio. El aceite de color amarillo remanente se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 5,10 g de producto como un aceite de color amarillo claro.

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,95 (1H), 2,30 (3H), 2,45 (1H), 2,75 (3H), 3,25 (1H), 3,35 (1H), 3,5 (1H).

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

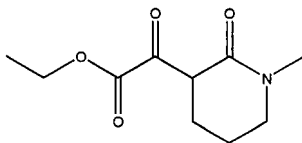
106
107

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

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

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

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



Se disolvió 20,4 g de diisopropilamina (0,1 mol) en 200 ml

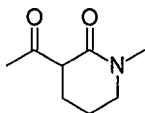
108

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

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

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

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



Se colocó 20,6 g de diisopropilamina (0,2 mol) en 200 ml de

109

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

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

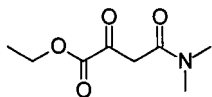
Forma enol:

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

Forma ceto:

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

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



Se disolvió 10,2 g de diisopropilamina (0,1 mol) en 100 ml de THF seco bajo nitrógeno y se enfrió en una mezcla

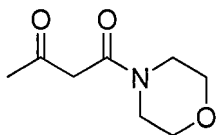
105

refrigerante. Se añadió 40 ml de n-butilitio en hexano (2,5 M, 0,1 mol) de lentamente en gotas. Cuando la adición estuvo completada se permitió agitar por 60 minutos y luego se añadió 8,7 g de N,N-dimetilacetamida (0,1 mol) en gotas. La mezcla de reacción se agitó por otros 20 min en la mezcla refrigerante. En un segundo matraz, 43,7 g de oxalato de dietilo (0,3 mol) en 50 ml de THF seco se enfrió en una mezcla refrigerante y la mezcla de reacción enfriada fue canulada con agitación en pequeñas porciones al mismo. Se dejó durante la noche bajo agitación para calentar a la temperatura ambiente. El THF se removi6 en un evaporador giratorio y el residuo se retom6 en 80 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mitad. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 150 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador giratorio hasta secarse. El exceso de oxalato de dietilo se removi6 mediante destilación (2-3 mbar, 80 °C) y se obtuvo 17 g de producto en bruto. Se obtuvo 5,5 g de producto como cristales de color blanco con un punto de fusión de 28 °C después de la cristalización a partir de n-hexano.

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

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

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



Se añadió 33 ml (0,38 mol) de morfolina en gotas a una

temperatura de -5 a 0 °C a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml tetrahidrofurano. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 49,48 g (0,29 mol, 81% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

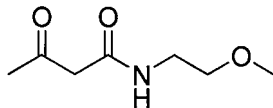
IR (puro, cm^{-1}): 2965, 2918, 2858, 1718, 1633, 1587, 1488, 1436, 1359, 1303, 1273, 1245, 1220, 1112.

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

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

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

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

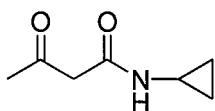


Se añadió 33 ml (0,38 mol) de metoxietilamina en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada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

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

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

112

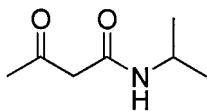
AJ. N-ciclopropil-3-oxobutanamida

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

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

LC-MS: 140 (M-H).

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

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

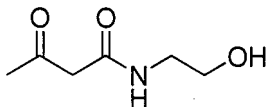
Se añadió 32 ml (0,38 mmol) de isopropilamina en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada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

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

112
113

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

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



Se añadió 23 ml (0,38 mmol) de etanolamina en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 $^{\circ}\text{C}$. Después de 1 h de agitación a 0 $^{\circ}\text{C}$ no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 41,44 g (0,29 mol, 80% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

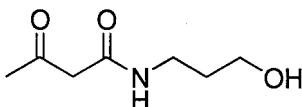
IR (puro, cm^{-1}): 3273, 3097, 2973, 2938, 2880, 1710, 1646, 1558, 1494, 1465, 1420, 1362, 1347, 1312, 1297, 1215, 1190, 1166, 1052, 1038.

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

LC-MS: 145 (M), 127 (M-H 2O).

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

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



Se añadió 28 ml (0,38 mmol) de 3-amino-1-propanol en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 $^{\circ}\text{C}$. Después de 1 h de agitación a 0 $^{\circ}\text{C}$ no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue

114

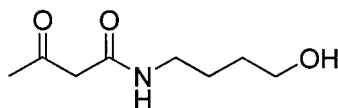
evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 47,15 g (0,30 mol, 83% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3295, 3090, 2940, 2877, 1715, 1643, 1545, 1470, 1416, 1358, 1324, 1213, 1160, 1056, 963.

LC-MS: 182 ($\text{M}+\text{Na}$), 160 ($\text{M}+\text{H}$), 142 ($\text{M}-\text{OH}$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,4 (1H), 3,6 (3H), 3,3 (4H), 2,2 (3H), 1,6 (2H).

AN. N-(4-hidroxibutil)-3-oxobutanamida

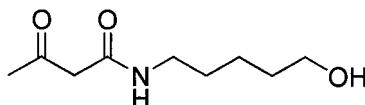


Una solución de 22 ml (0,24 mol) de 4-amino-1-butanol en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,4 (1H), 3,6 (2H), 3,3 (2H), 3,2 (2H), 3,1 (1H), 2,22 (3H), 1,5 (4H).

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



Una solución de 39 g (0,38 mol) de 5-amino-1-pentanol en 300

115

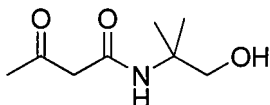
ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el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

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

LCMS: 188 (M+H).

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

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



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

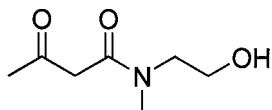
IR (puro, cm^{-1}): 3308, 2973, 2932, 1714, 1646, 1545, 1456, 1412, 1359, 1331, 1267, 1160, 1057.

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

LCMS: 172 (M-H).

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

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



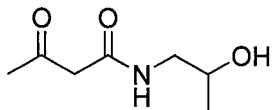
Una solución de 30 ml (0,38 mol) de 2-(metilamino)etanol en 300 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

LCMS: 159 (M), 141 (M-H₂O).

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

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



Se añadió 19 ml (0,24 mol) de 1-amino-2-propanol en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue

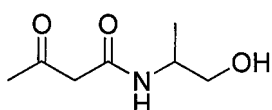
117 46

evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 29,50 g (0,19 mol, 78% de rendimiento) de un aceite incoloro.

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

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

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

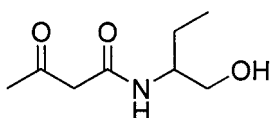


19 ml (0,24 mol) de 2-amino-1-propanol se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0°C . Después de 1 h de agitación a 0°C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue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

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

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

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



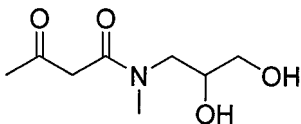
Se añadió 34 ml (0,36 mol) de 2-amino-1-butanol en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de

tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 46,97 g (0,27 mol, 76% de rendimiento) de un aceite incoloro.

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

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

AT. N-(2,3-Dihidroxipropil)-3-oxobutanamida

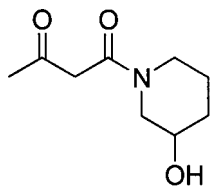


Una solución de 22,5 g (0,21 mol) de 3-metilamino-1,2-propanediol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,21 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante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

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

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

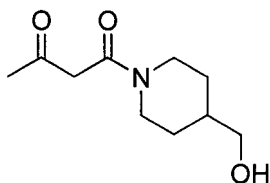
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,9 (1H), 4,8 bis 3,3 (8H), 3,1 (3H), 2,3 (3H).

AU. 1-(3-hidroxipiperidin-1-il)butano-1,3-diona

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

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

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

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

Una solución de 25 g (0,22 mol) de 4-piperidina metanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,2 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no

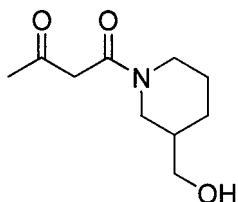
119
120

se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 35,40 g (0,18 mol, 83% de rendimiento) de un aceite incoloro.

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

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

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

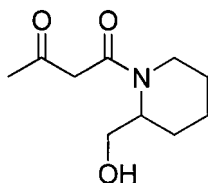


Una solución de 25 g (0,22 mol) de 3-piperidinametanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,2 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

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

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

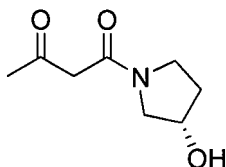


Una solución de 25 g (0,22 mol) de 2-piperidinametanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,2 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

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

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



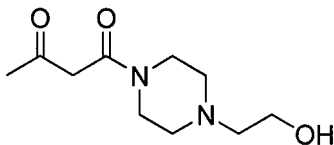
Una solución de 21,8 g (0,25 mol) de (S)-3-pirrolidinol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

122

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

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

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



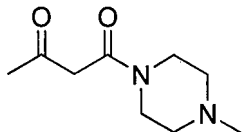
Una solución de 32,5 g (0,25 mol) de 1-(2-hidroxietil)piperazina en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0°C . Después de 1 h de agitación a 0°C no se detectó más material de arranque mediante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

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

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

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

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



Se añadió 28 ml (0,25 mol) de 1-(2-hidroxietil)piperazina en

123

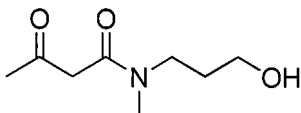
gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía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

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

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

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

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

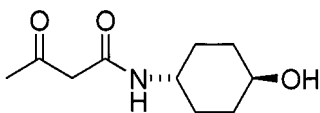


Una solución de 20 g (0,23 mol) de 3-metilamino-1-propanol en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,21 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

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

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

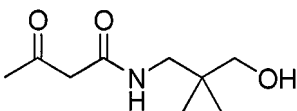
427
124**AAC. N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-oxobutanamida**

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

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

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

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

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

Una solución de 32,2 g (0,31 mol) de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en 60 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 25 g de diceteno (0,30 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue

124
125

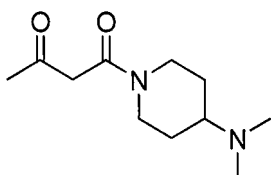
evaporada y el residuo se recrystalizó a partir de 150 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 40,6 g (0,21 mol, 73% de rendimiento) de un sólido incoloro.

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

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

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

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



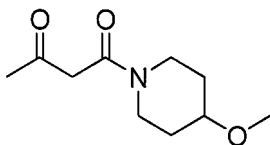
20 g (0,16 mol) de 4-piperidin-dimetilamina se añadió en gotas a una solución de 12,5 g de diceteno (0,15 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0°C . Después de 1 h de agitación a 0°C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción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

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

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

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

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



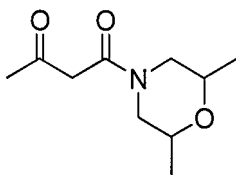
15 g (0,13 mol) de 4-metoxi-piperidina se añadió en gotas a una solución de 10,4 g de diceteno (0,12 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción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

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

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

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

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



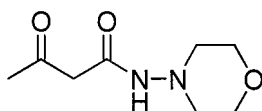
23 ml (0,19 mol) de 2,6-dimetilmorfolina se añadió en gotas a una solución de 15 g de diceteno (0,18 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción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

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

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

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

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



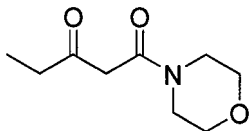
18 ml (0,19 mol) de 4-aminomorfolina se añadió en gotas a una solución de 15 g de diceteno (0,18 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 $^{\circ}\text{C}$. Después de 1 h de agitación a 0 $^{\circ}\text{C}$ no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa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

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

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

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

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



50,0 g (384 mmol) de éster metílico del ácido 3-oxovalérico

127
128

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

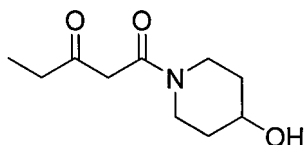
IR (puro, cm^{-1}): 2973, 2858, 1716, 1633, 1437, 1359, 1301, 1272, 1247, 1171, 1111, 1068, 1032, 961, 850, 584.

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

LC-MS: 186,7 ($\text{M}+\text{H}^+$), 208,7 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 3,59-3,46 (8H), 3,33 (2H), 2,48 (2H), 0,98 (3H).

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



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

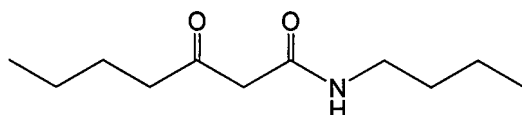
giratorio y produjo 63,6 g (55%) de un aceite claro, incoloro, viscoso.

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

LC-MS: 186,8 ($\text{M}+\text{H}^+$); 208,7 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

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

AAK. N-butyl-3-oxoheptanamida



0,9 mol (150 ml) de 3-oxoheptanoato de metilo y 2,7 mol (270 ml) de butilamina, se agitaron 5 h a 100 °C en el recipiente a presión. Después de lo cual, el exceso butilamina se destiló en un evaporador giratorio, el producto en bruto se retomó en agua/etanol, y se ajustó con HCl concentrado hasta un pH de 3. La mezcla fue evaporada de nuevo hasta secarse, se retomó nuevamente en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después de la filtración se evaporó en un evaporador giratorio hasta secarse. El producto en bruto se disolvió en 100 ml de éter dietílico y cristalizó a 5 °C. El producto se filtró y secó. Se obtuvo 36,0 g del compuesto título.

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

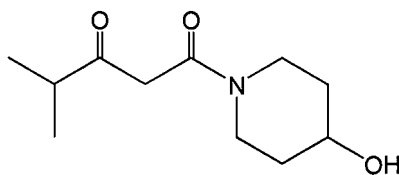
CHN-Análisis elemental: C, 66,77; H, 10,62; N, 6,93.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 200,6; $\text{M}+\text{Na}^+$, 222,7.

124
BO

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (12%), δ [ppm] = 14,16 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,1-3,0 (m, 2H), 2,06 (t, 2H), 1,5-1,3 (m, 4H), 1,3-1,2 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 6H); Tautómero ceto (88%), δ = 7,97 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,02 (q, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,5-1,3 (m, 4H), 1,3-1,2 (m, 4H), 0,88-0,81 (m, 6H).

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



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

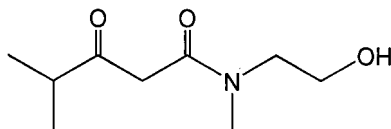
IR (puro, cm^{-1}): 2934, 2873, 1712, 1619, 1449, 1384, 1364, 1330, 1300, 1267, 1225, 1187, 1166, 1117, 1071, 1025, 979, 955, 930, 846, 808, 777, 733, 693.

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

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 214,9; $\text{M}+\text{Na}^+$, 239,9.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (15%), δ [ppm] = 5,39 (s, 1H), 4,49 (s (amplio), 1H), 3,9-2,9 (m, 5H), 2,6-2,5 (m, 1H), 1,75-1,11 (m, 4H), 1,06 (d, 6H); Tautómero ceto (85%), δ = 4,73 (s (amplio), 1H), 3,67 (s, 2H), 3,9-2,9 (m, 5H), 2,68 (heptete, 1H), 1,75-1,11 (m, 4H), 1,00 (d, 6H).

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



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

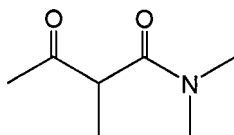
IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2934, 2875, 1713, 1621, 1491, 1466, 1401, 1384, 1358, 1303, 1265, 1211, 1120, 1072, 1048, 996, 926, 892, 862, 784, 726, 692, 615.

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

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 188,7; $\text{M}+\text{Na}^+$, 210,6.

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

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



0,318 mol (50 ml) de éster etílico del ácido 2-metilacetoacético (2-metil-3-oxo-butanoato de etilo) (90% técnico) y 143 ml de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 0,795 mol de dimetilamina) se agitaron en un reactor a presión por 8 horas a 130 °C. Después de enfriar la

mezcla de reacción se concentró en un evaporador giratorio, el residuo se disolvió en 400 ml de acetato de etilo y se extrajo 5 veces con 150 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se evaporaron en un evaporador giratorio hasta secarse. Se obtuvo 18,8 g del compuesto título.

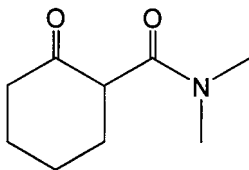
IR (puro, cm^{-1}): 2984, 2938, 1721, 1632, 1497, 1451, 1396, 1355, 1312, 1265, 1214, 1180, 1145, 1078, 1041, 952, 795, 770, 734, 689, 635, 623.

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

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

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

AAO. *N,N*-dimetil-2-oxociclohexancarboxamida



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

IR (puro, cm^{-1}): 2939, 2867, 1691, 1639, 1496, 1454, 1442,

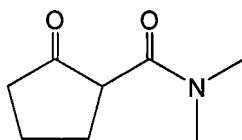
1429, 1409, 1396, 1342, 1316, 1287, 1261, 1208, 1155, 1130, 1096, 1067, 1038, 1012, 959, 923, 897, 870, 853, 808, 769, 696, 659, 623.

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

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

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

AAP. N,N-dimetil-2-oxociclopentancarboxamida



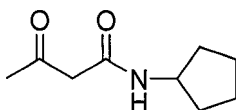
0,337 mol (50 ml) de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo y 152 ml de solución de dimetilamina al 33% en etanol se agitaron en un reactor a presión por 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción fue luego evaporada hasta secarse y el producto en bruto se purificó sobre 400 g de gel de sílice con acetato de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

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

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

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

AAQ. N-ciclopentil-3-oxobutanamida



Una solución de 21,3 g (0,25 mol) de ciclopentilamina en 50

127
134

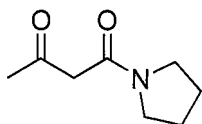
ml de tetrahydrofurano se añadió en gotas a una temperatura de -5 a 0 °C a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml tetrahydrofurano. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recrystalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 31,4 g (0,19 mol, 78% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3256, 3083, 2947, 2919, 2868, 1719, 1647, 1626, 1556, 1422, 1357, 1197, 1161, 999.

LC-MS: 170 (M+H).

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

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



Una solución de 21 ml (0,25 mol) de pirrolidina en 50 ml de tetrahydrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahydrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 29,9 g (0,19 mol, 81% de rendimiento) de un aceite.

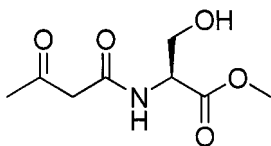
IR (puro, cm^{-1}): 2972, 2875, 1719, 1633, 1589, 1481, 1433, 1381, 1356, 1226, 1193, 1159, 934, 776.

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

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

(5H).

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



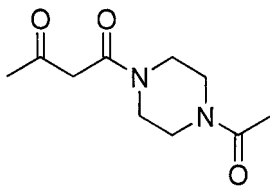
10,8 g (0,13 mol) de diceteno, 20 g de clorhidrato del éster metílico de L-serina (0,13 mol) de y 21,6 g (0,26 mol, 2 eq) de NaHCO_3 se mezclaron en 1000 ml de THF a 0 °C. Luego, el baño de hielo se removió y se agitó además a temperatura ambiente. Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se recrystalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 21,14 g (0,10 mol, 81% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3499, 3297, 2962, 1734, 1712, 1642, 1556, 1430, 1416, 1351, 1316, 1246, 1209, 1190, 1170, 1137, 1081, 1040, 978, 704.

LC-MS: 226 (M+Na), 187 (M-CH₃-H), .

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

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



Una solución de 20,8 g (0,17 mol) de 1-acetilpiperazina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 13 g de diceteno (0,16 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una

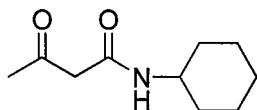
temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 27,2 g (0,13 mol, 83% de rendimiento) de un aceite incoloro.

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

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

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,6 (6H), 3,4 (3H), 3,3 (1H), 2,2 (3H), 2,1 (3H).

AAU. N-ciclohexil-3-oxobutanamida

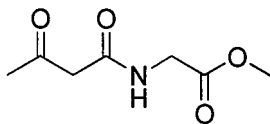


Una solución de 23,6 g (0,24 mol) de ciclohexilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

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

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

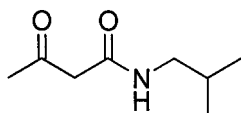
AAV. N-(3-oxobutanoil)glicinato de metilo

29,87 g (0,24 mol) de clorhidrato del éster metílico de glicina se añadió a una solución de 20,00 g (0,24 mol) de diceteno en 250 ml de tolueno a 0 °C. Luego, 40,00 g (0,48 mol) de NaHCO₃ se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Ya que la cromatografía de capa fina no detectó más material de arranque, la mezcla de reacción se filtró, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 33,4 g (0,19 mol, 81% de rendimiento) de aceite.

IR (puro, cm⁻¹): 3346, 1750, 1708, 1669, 1538, 1399, 1360, 1320, 1278, 1198, 1165, 1024.

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

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,5 (1H), 4,0 (2H), 3,7 (3H), 3,4 (2H), 2,2 (3H).

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

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

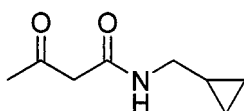
proporcionó 26,93 g (0,17 mol, 72% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

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

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

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

AAX. N-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanamida



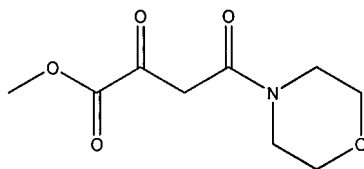
Una solución de 15,1 g (0,22 mol) de ciclopropilmetilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 17 gramos de diceteno (0,20 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0°C . Después de 1 h de agitación a 0°C no se detectó más material de arranque mediante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

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

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

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

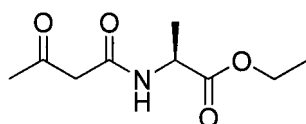
AAY. 4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo



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

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

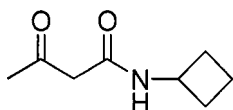
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,35 (3H), 3,50-3,73 (8H), 4,33 (2H), 6,20 (1H), 14,32 (1H).

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

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

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

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

ABA. N-ciclobutil-3-oxobutanamida

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

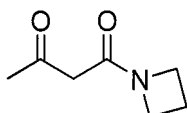
141

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

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

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

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



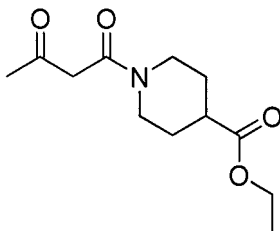
Una solución de 18,00 g (0,31 mol) de azetidina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 25,00 g de diceteno (0,30 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0°C . Después de 1 h de agitación a 0°C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía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

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

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

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

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

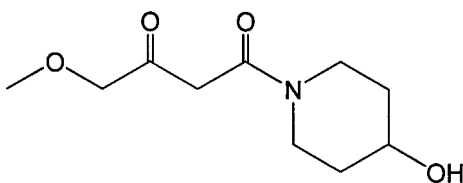


Una solución de 18,70 g (0,12 mol) de 4-piperidinacarboxilato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 10,00 g de diceteno (0,12 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque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

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

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

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



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

IR (puro, cm^{-1}): 2931, 1729, 1618, 1448, 1365, 1310, 1266,

1201, 1132, 1101, 1072, 1025, 977, 935, 809, 776, 716, 681.

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

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

MÉTODO DE PRUEBA:

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

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

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

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

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

$$Control - Hb_1 \text{ Control} * BW_4 \text{ Control}) * 0,000238] * 100 / \text{Dos Fe}$$

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

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

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

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

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

BW₄ = peso corporal (g) en el día 1

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

Hb₁ Control = Nivel de hemoglobina promedio (g/l) en el día 1 en el grupo de control,

Hb₂₍₃₎ Control = Nivel de hemoglobina promedio (g/l) en el día 8 (ó 15) en el grupo de control,

BW₄ Control = Peso corporal promedio (g) en el día 1 en el grupo de control,

BW₉₍₁₄₎ Control = Peso corporal promedio (g) en el día 8 (ó 15) en el grupo de control,

Dos Fe = Todo el hierro administrado (mg Fe) durante 5 ó 10 días,

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

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

Tabla:

Ejemplo No.	Utilización n 15 d (% abs.)
1	61
2	41
3	95
4	90
5	61
6	57
7	41
8	69
9	54
10	45
11	75
12	35
13	71
14	68
15	68
16	60
17	48
18	81
19	73
20	77
21	-
22	78
23	88
24	70
25	60
26	64
27	88
28	73
29	79
30	-
31	71
32	81
33	69
34	32
35	44
36	79

146 45

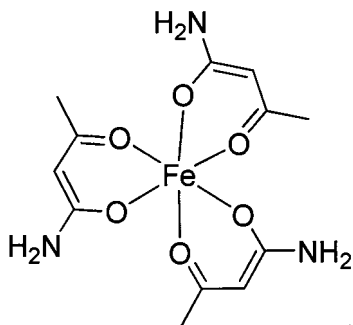
Ejemplo No.	Utilización n 15 d (% abs.)
37	34
38	77
39	66
40	87
41	68
42	30
43	75
44	73
45	-
46	78
47	61
48	53
49	-
50	-
51	78
52	84
53	-
54	76
55	84
56	-
57	-
58	-
59	80
60	80
61	73
62	68
63	71
64	79
65	73
66	-

"-" quiere decir: no determinado

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Ejemplo 1

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



Una solución de 24,00 g (0,15 mol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 400 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 45,00 g (0,45 mol) de 3-oxobutanamida en 400 ml de etanol. Luego, se añadió 37,46 g (0,45 mol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 51,63 g de producto como un sólido de color negro-rojizo.

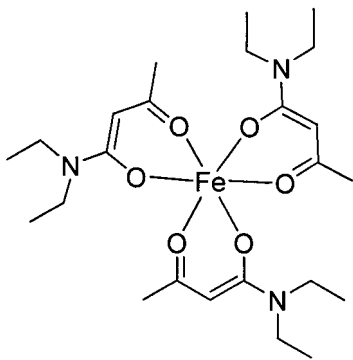
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3317, 3187, 1618, 1569, 1507, 1415, 1328, 1194, 1092, 1034, 978, 935, 780.

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

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

Ejemplo 2

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



Una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 2,90 g (18,50 mmol) de *N,N*-dietil-3-oxobutanamida en 30 ml de

etanol. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 3,50 g de producto como un aceite de color negro-rojizo.

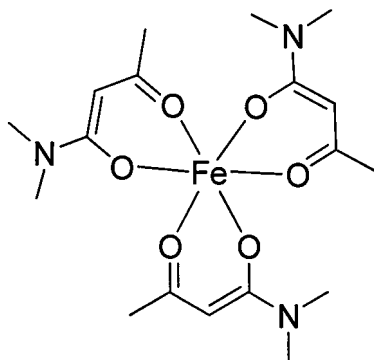
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2973, 2932, 1597, 1557, 1511, 1492, 1454, 1434, 1374, 1356, 1309, 1274, 1204, 1163, 1082, 1004, 962.

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

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

Ejemplo 3:

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



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

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2918, 1720, 1643, 1557, 1523, 1490,

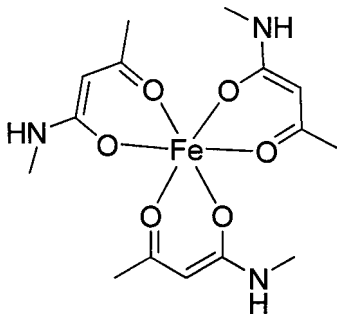
1433, 1401, 1347, 1260, 1211, 1177, 1061, 1032, 989, 955.

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

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

Ejemplo 4:

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



Una solución de 3,00 g (18,,50 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 50 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 9,13 g (55,50 mmol, 80% en agua) de *N*-metil-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol. Luego, se añadió 4,66 g (55,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 7,98 g de producto como un sólido de color negro-rojizo.

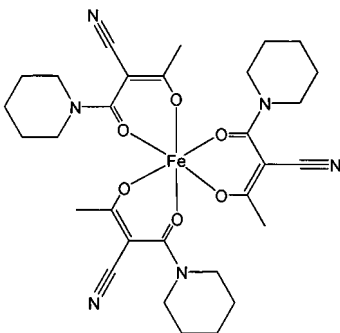
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3336, 3119, 2913, 1558, 1500, 1448, 1411, 1275, 1191, 1157, 1104, 1010, 959, 935, 779.

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

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

Ejemplo 5

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



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

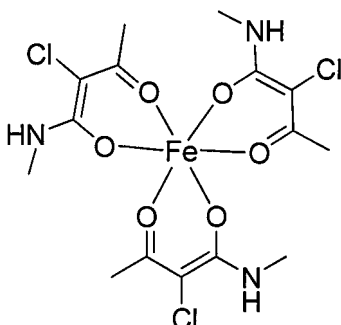
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2936, 2858, 2197, 1594, 1532, 1506, 1439, 1387, 1270, 1217, 1169, 1145, 1072, 1020, 973, 905, 854, 755, 700, 653.

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

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

Ejemplo 6

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



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

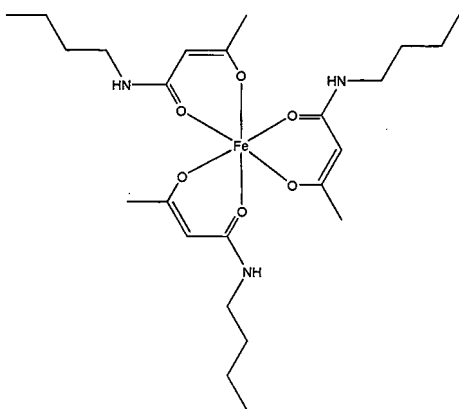
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3359, 2942, 1545, 1468, 1406, 1375, 1260, 1155, 1118, 1028, 935, 796, 748.

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

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

Ejemplo 7

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



1,4 g (8,6 mmol) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml metanol se añadió a una solución de 5 g (31,8 mmol) de *N*-n-butil-

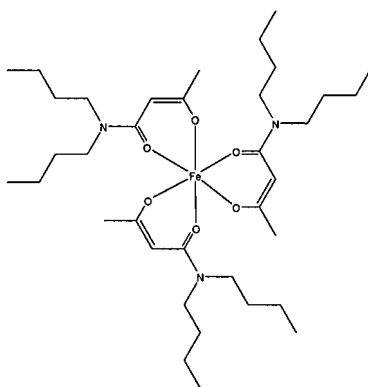
3-oxo-butanamida en 40 ml de tolueno. Luego, se añadieron 4,4 g (52,4 mmol) de NaHCO_3 y 2,2 g (15,5 mmol) de Na_2SO_4 (anhidro) y esto fue seguido por agitación por 1 hora a una temperatura de 20 a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró hasta secarse en el evaporador giratorio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

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

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

Ejemplo 8

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



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

152
153

menos 15 horas a una temperatura de 20 a 25 °C bajo un elevado vacío. Se obtuvo 50 g de producto como un aceite de color rojo-parduzco.

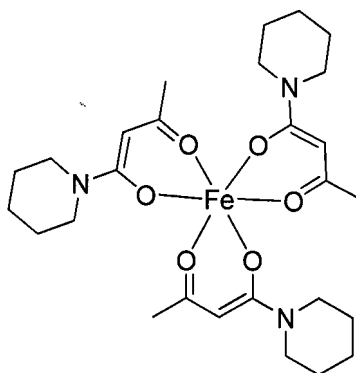
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2957, 2931, 2872, 1596, 1558, 1513, 1492, 1461, 1431, 1366, 1292, 1257, 1229, 1199, 1155, 1112, 1007, 956, 764.

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

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

Ejemplo 9

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



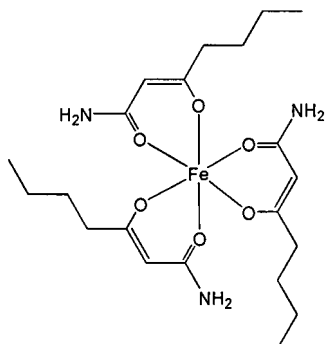
Una solución de 1,00 g (6,17 mol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 3,13 g (18,50 mmol) de 1-(piperidin-1-il)-butano-1,3-diona en 40 ml de etanol. Luego, se añadió 6,26 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de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

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

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

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

154

Ejemplo 10**Complejo tris(3-oxoheptanamida)-hierro(III)**

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

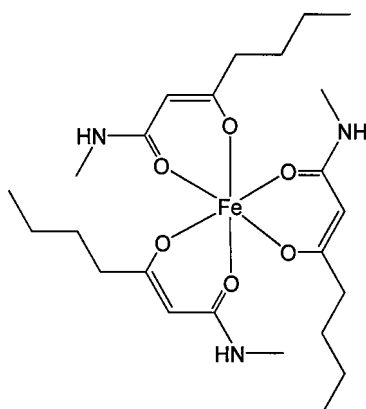
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3318, 3195, 2956, 2930, 2870, 1715, 1617, 1564, 1507, 1458, 1355, 1192, 1093, 946, 780, 663.

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

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

Ejemplo 11**Complejo tris(N-metil-3-oxoheptanamida)-hierro(III)**

155



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

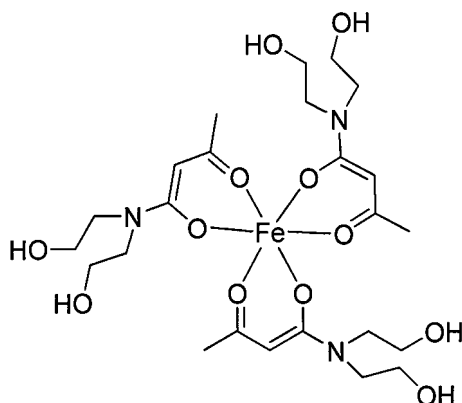
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3283, 3117, 2956, 2932, 2871, 1718, 1561, 1502, 1420, 1377, 1271, 1157, 1108, 1082, 967, 937, 886, 779, 649.

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

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

Ejemplo 12

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



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

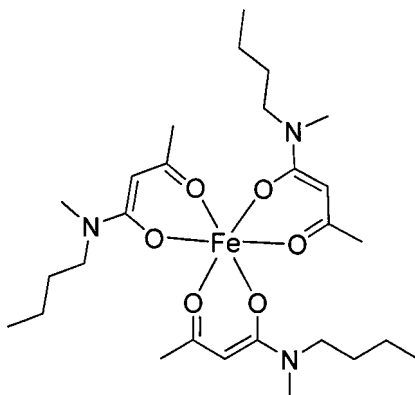
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3327, 2974, 2934, 2880, 1632, 1567, 1516, 1494, 1438, 1361, 1301, 1228, 1206, 1170, 1052.

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

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

Ejemplo 13

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



Una solución de 0,50 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de

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

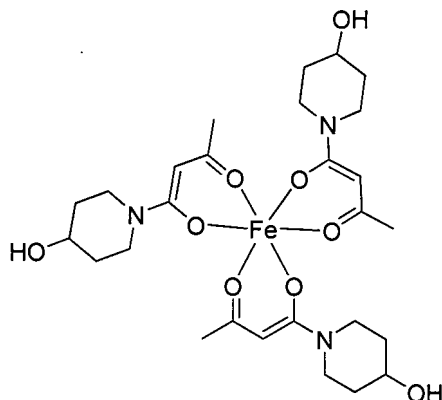
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2956, 2930, 2871, 1598, 1557, 1515, 1492, 1464, 1353, 1308, 1230, 1211, 1088, 957.

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

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

Ejemplo 14

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



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

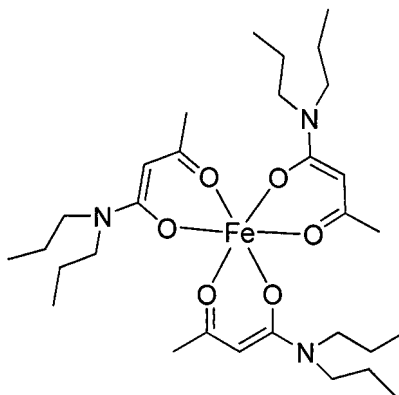
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3334, 2923, 2859, 1589, 1554, 1509, 1485, 1443, 1362, 1265, 1227, 1205, 1054, 1023, 954.

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

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

Ejemplo 15

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



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

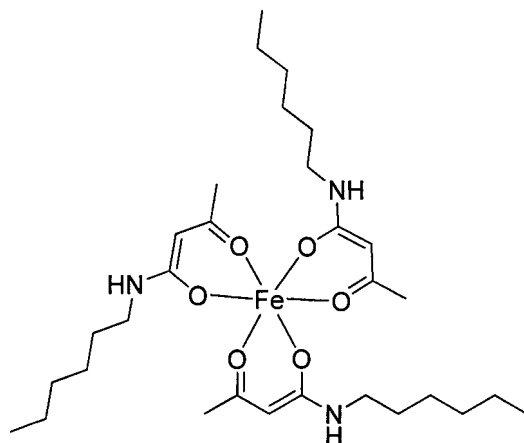
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2962, 2931, 2874, 1597, 1557, 1510, 1491, 1468, 1456, 1431, 1367, 1299, 1246, 1202, 1164, 1102, 1058, 996, 958.

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

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

Ejemplo 16

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



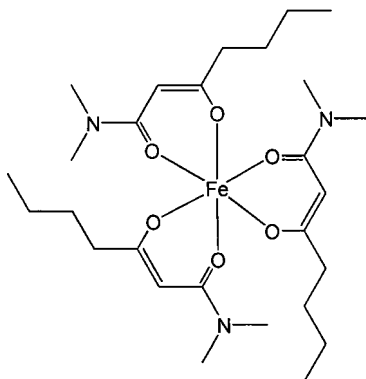
Una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 3,43 g (18,50 mmol) de *N*-n-hexil-3-oxobutanamida en 25 ml de etanol. Luego, se añadió 3,12 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación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

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

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

Ejemplo 17

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



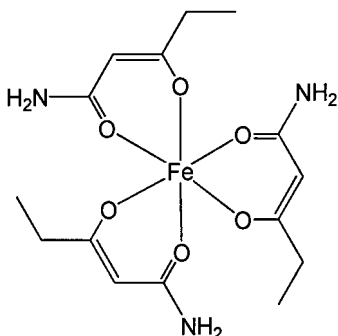
En analogía a los ejemplos precedentes, el complejo

160

tris(*N,N*-dimetil-3-oxoheptanamida)-hierro(III) fue preparado arrancando con cloruro de hierro(III) y dimetilamida de ácido 3-oxo-heptanoico.

Ejemplo 18

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



15,0 mmol (1,73 g) de 3-oxopentanamida fueron disueltos en 100 ml de etanol (anhidro) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un tubo de secado, y se añadió 5,0 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro). Se añadió 20 mmol (1,68 g) de NaHCO_3 , seguido por agitación por 3 horas. El monitoreo del pH mostró un pH de 5,2 (la muestra se filtró y se diluyó con agua). La mezcla de reacción se filtró, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio y el producto se secó a 50 °C en la cámara de secado al vacío. Se obtuvo 2,1 g de producto.

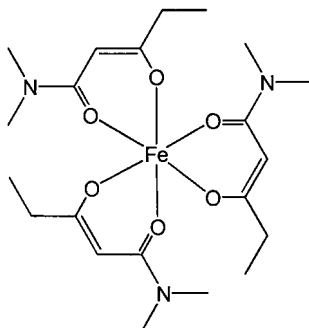
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3318, 3189, 2974, 2938, 2361, 1715, 1625, 1567, 1509, 1458, 1341, 1299, 1242, 1184, 1107, 1077, 1020, 952, 917, 804, 785.

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

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

Ejemplo 19

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



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

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

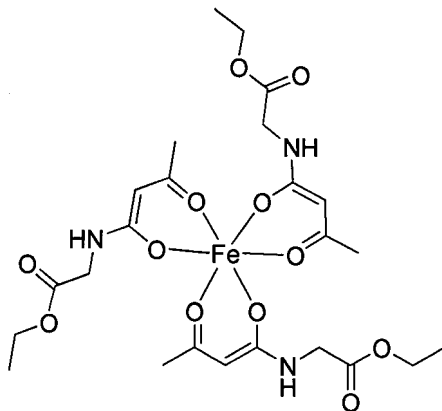
Análisis elemental: C 50,35; H 7,307; N 8,31.

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

Ejemplo 20

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

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



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

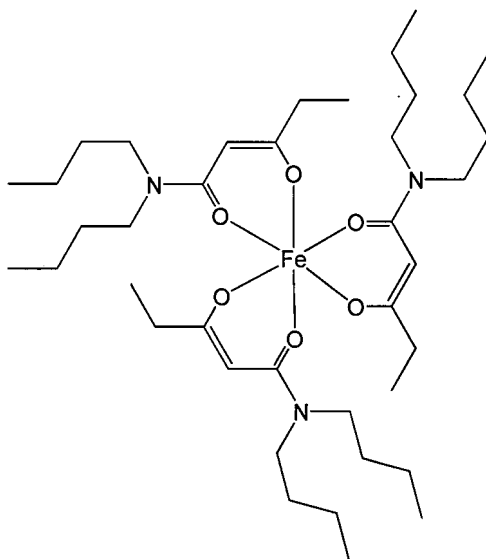
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3304, 2982, 2936, 1736, 1661, 1586, 1543, 1497, 1453, 1411, 1374, 1284, 1184, 1134, 1051, 1026 .

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

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

Ejemplo 21

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



18 mmol (4,09 g) de N,N-dibutil-3-oxopentanamida se disolvió en 90 ml de etanol (anhidro) y se añadió 6 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro). Luego, se añadió 5,93 ml de solución de etilato de sodio (21% m/m, aproximadamente 18 mmol de etilato de sodio) y

162
163

se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en 120 ml de diclorometano, se filtró de nuevo, el filtrado se evaporó y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 4,0 g del compuesto título.

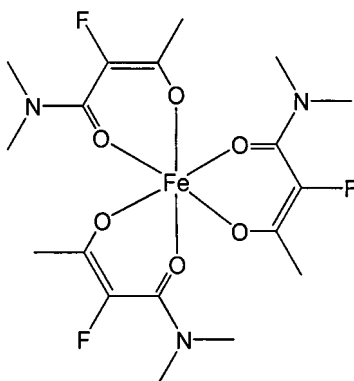
IR (puro, cm^{-1}): 2957, 2931, 2872, 2359, 1721, 1634, 1596, 1556, 1513, 1491, 1461, 1429, 1393, 1366, 1316, 1291, 1254, 1225, 1190, 1155, 1112, 1079, 1062, 990, 926, 799, 767, 733, 711, 657.

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

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

Ejemplo 22

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



15 mmol (2,32 g) 2-fluoro-N,N-dimetil-3-oxobutanamida se disolvió en 125 ml de etanol (anhidro), y se añadió 4,86 ml de solución de etilato de sodio (21% m/m, aproximadamente 15 mmol de etóxido de sodio). Luego, 5 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro) se añadió y se agitó por 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró después del enfriamiento, el filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 2,5 g del compuesto título.

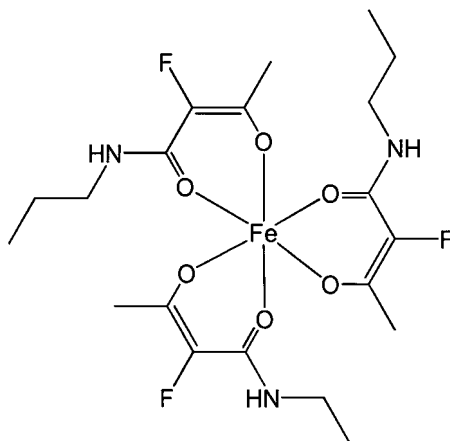
IR (puro, cm^{-1}): 2937, 2361, 2341, 1737, 1656, 1573, 1477, 1419, 1402, 1361, 1332, 1259, 1209, 1145, 1051, 1020, 977, 894, 870, 736.

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

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

Ejemplo 23

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



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

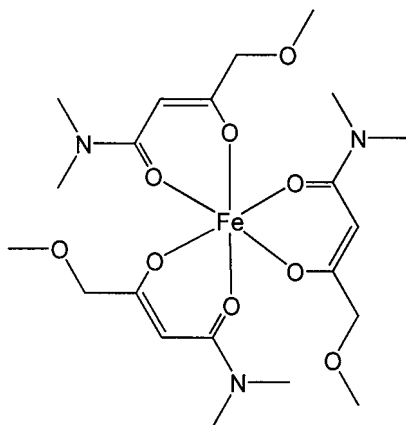
IR (puro, cm^{-1}): 3306, 3090, 2966, 2936, 2876, 1736, 1674, 1602, 1549, 1522, 1459, 1438, 1382, 1275, 1246, 1160, 1114, 1088, 1050, 992, 958, 899, 821, 774, 744, 645.

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

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

Ejemplo 24

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



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

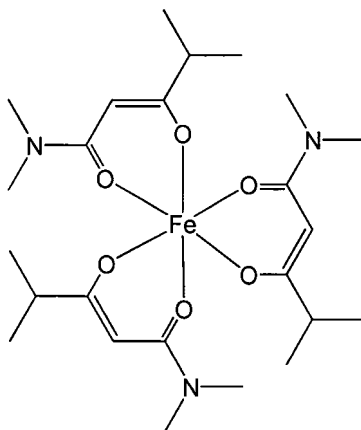
IR (puro, cm^{-1}): 2930, 2822, 1730, 1603, 1568, 1497, 1424, 1402, 1368, 1331, 1260, 1200, 1174, 1109, 1059, 1023, 992, 959, 924, 862, 769, 736, 681.

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

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

Ejemplo 25

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



16 mmol (2,36 g) de N,N,4-trimetil-3-oxopentanamida y 5 mmol

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

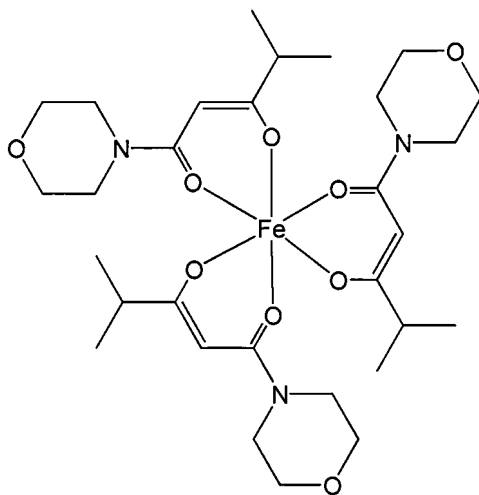
IR (puro, cm^{-1}): 2958, 2927, 2868, 1720, 1593, 1556, 1526, 1502, 1487, 1402, 1378, 1359, 1311, 1260, 1198, 1176, 1157, 1083, 1006, 946, 891, 801, 773, 722, 678, 655.

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

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

Ejemplo 26

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



18 mmol (3,59 g) de 4-metil-1-(morfolin-4-il)pentano-1,3-diona y 6 mmol (0,973 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 50 ml de etanol (anhidro) y se añadió 3,00 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m, aproximadamente 16 mmol de metilato de sodio). Se agitó por otra 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el

producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 4,0 g del compuesto título.

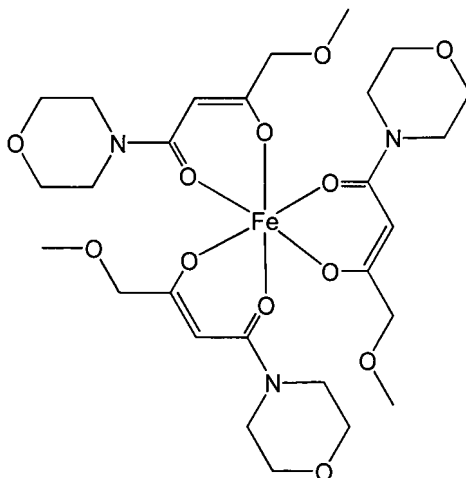
IR (puro, cm^{-1}): 2964, 2924, 2857, 1714, 1678, 1640, 1549, 1516, 1478, 1459, 1439, 1384, 1371, 1357, 1313, 1300, 1273, 1244, 1189, 1159, 1114, 1087, 1065, 1018, 990, 947, 885, 851, 773, 717, 680.

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

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

Ejemplo 27

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



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

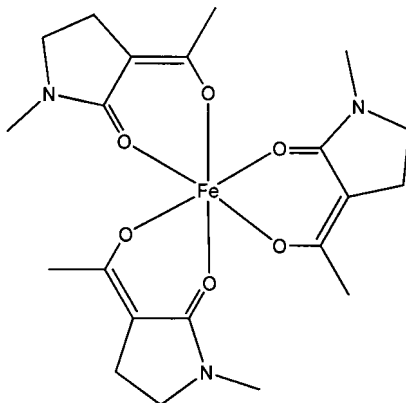
IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2897, 2856, 1732, 1640, 1597, 1563, 1514, 1441, 1383, 1301, 1273, 1246, 1197, 1110, 1065, 1017, 992, 961, 922, 863, 765, 730, 676.

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

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

Ejemplo 28

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



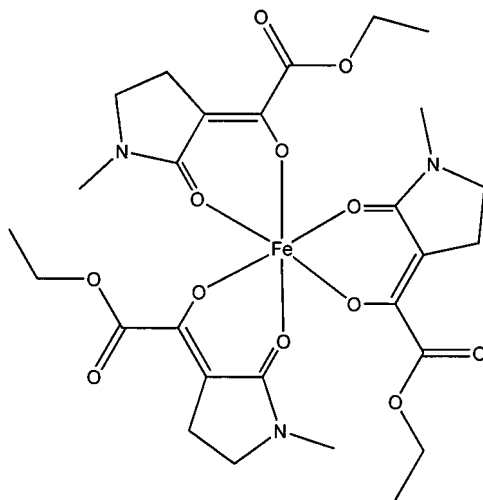
2,48 g (15,30 mmol) de cloruro de hierro(III) se disolvió en 700 ml de etanol y se añadió 6,91 g (49,00 mmol) de 3-acetil-1-metilpirrolidina-2-ona. Se diluyó 9,76 g 25% de solución de metalonato de sodio (45,17 mmol) con 80 ml de etanol y se añadió en gotas a la solución de cloruro de hierro(III). La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

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

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

Ejemplo 29

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

168
169

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

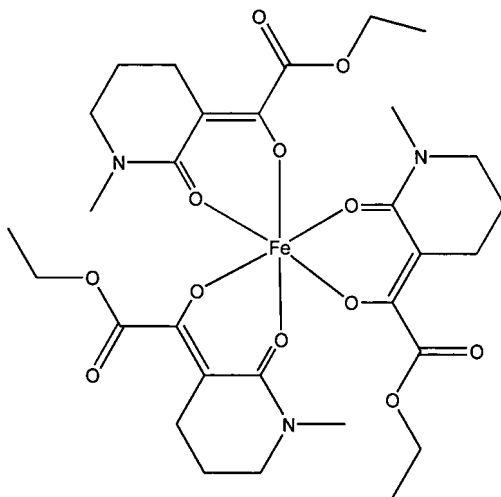
IR (puro, cm^{-1}): 2933, 2896, 1719, 1704, 1607, 1500, 1477, 1455, 1407, 1395, 1367, 1350, 1303, 1270, 1207, 1170, 1107, 1031, 1008, 914, 869, 780, 743, 718, 633.

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

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

Ejemplo 30

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



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

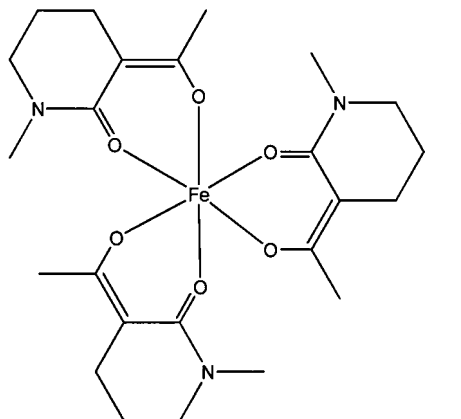
IR (puro, cm^{-1}): 2939, 2863, 1724, 1610, 1573, 1538, 1480, 1402, 1364, 1308, 1256, 1219, 1195, 1101, 1079, 1060, 1016, 959, 920, 892, 858, 811, 764, 724, 692.

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

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

Ejemplo 31

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

120
121

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

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

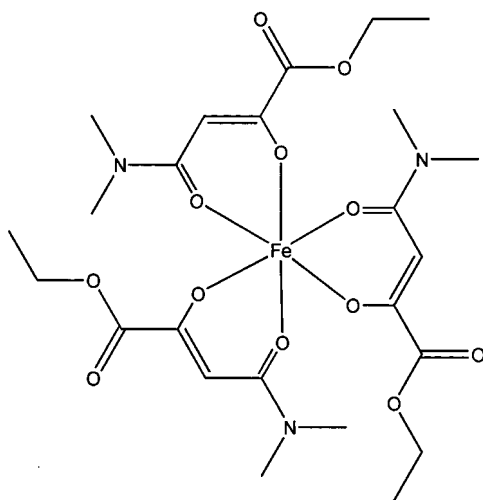
Análisis elemental: C 49,63%, H 6,43%, N 7,23%.

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

Ejemplo 32

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

172



Se disolvió 0,58 g (3,56 mmol) de cloruro de hierro(III) en 80 ml de THF y se añadió 2,00 g (10,69 mmol) de 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato de etilo. Después de 40 min de tiempo de agitación se añadió 1,07 g (10,69 mmol) trietilamina y la mezcla se agitó por otros 60 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió 2,31 g de solución de metóxido de sodio al 25% (10,69 mmol) en gotas y la solución se agitó por otras 2 horas. La sal precipitada se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse. El residuo se secó por 1 día a 50 °C en un elevado vacío. Esto dio 2,0 g de producto como un sólido de color rojo.

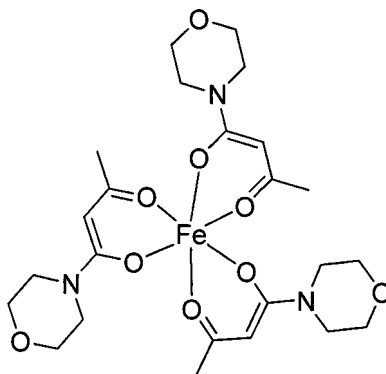
IR (puro, cm^{-1}): 2927, 1719, 1616, 1575, 1501, 1433, 1404, 1362, 1235, 1174, 1136, 1019, 944, 924, 767, 742, 652.

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

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

Ejemplo 33

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



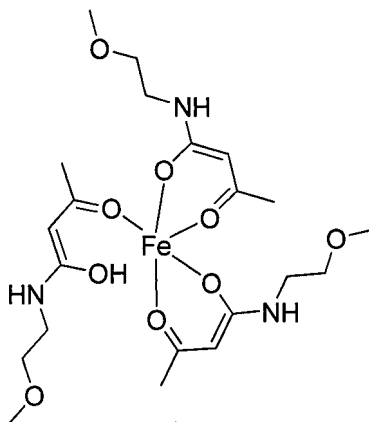
A una solución de 3,17 g (18,50 mmol) de 1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de 1,5 h agitando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

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

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

Ejemplo 34

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



A una solución de 1,47 g (9,25 mmol) de N-(2-metoxietil)-3-oxobutanamida en 15 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol

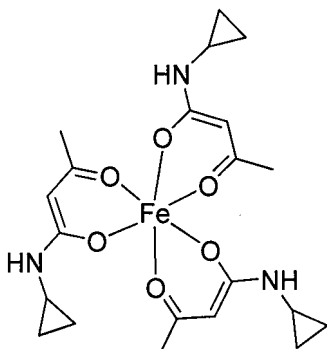
en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó en un evaporador giratorio y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,51 g de un aceite de color marrón.

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

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

Ejemplo 35

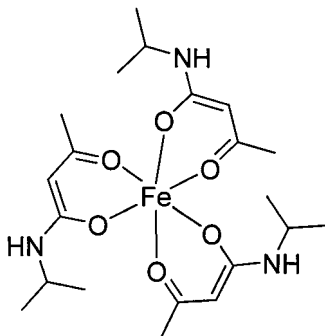
Complejo tris-(N-ciclopropil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



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

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

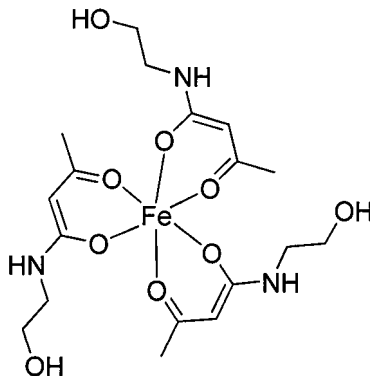
Contenido de Fe: 11,00 % [m/m].

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

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

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

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

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

A una solución de 2,69 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxietil)-

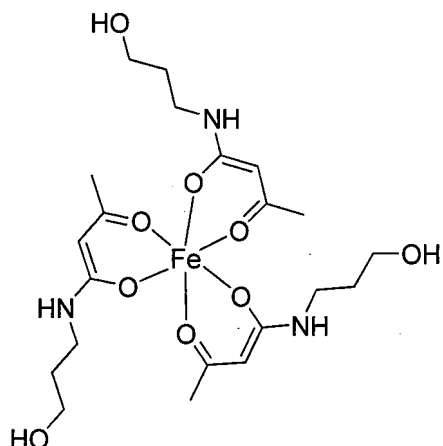
3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró,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

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

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

Ejemplo 38

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



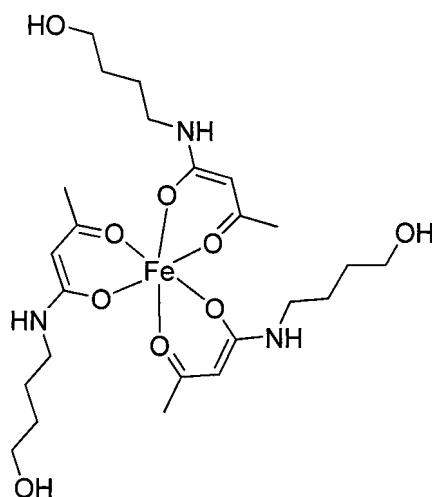
A una solución de 1,47 g (9,25 mmol) de N-(3-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por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

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

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

Ejemplo 39

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



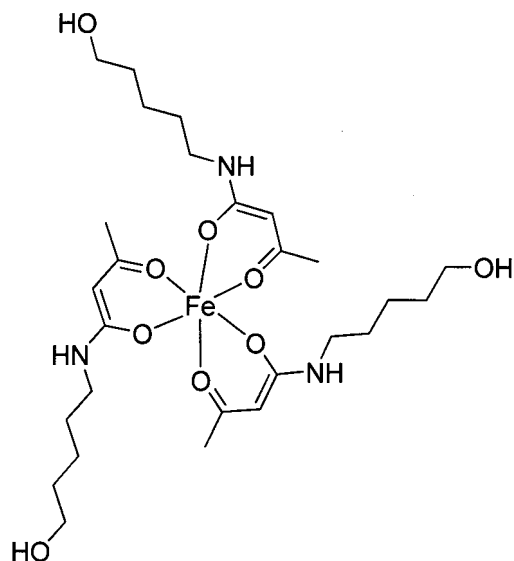
A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(4-hidroxibutil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por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

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

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

Ejemplo 40

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



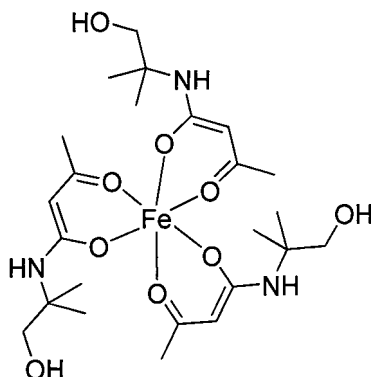
A una solución de 3,46 g (18,50 mmol) de N-(5-hidroxipentil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por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

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

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

Ejemplo 41

Complejo tris-(N-(1-hidroxil-2-metilpropan-2-il)-3-oxobutanamida) - hierro(III)



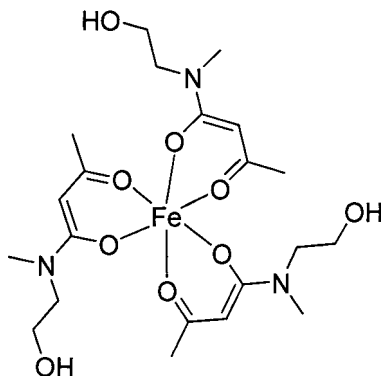
A una solución de 3,20 g (18,50 mmol) de N-(1-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) anhidro en gotas en 10 ml de etanol. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por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

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

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

Ejemplo 42

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



A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxietil)-

180

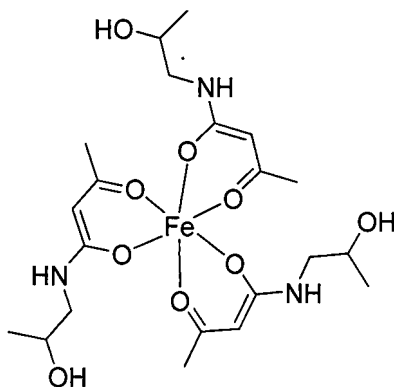
N-metil-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción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

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

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

Ejemplo 43

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



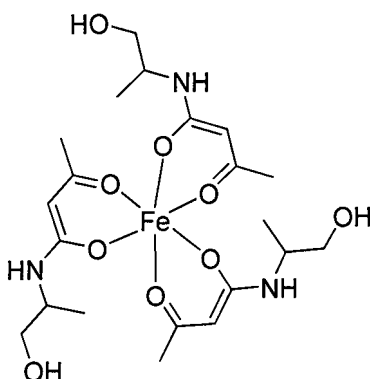
A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por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

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

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

Ejemplo 44

Complejo **tris-(N-(1-hidroxipropil)-3-oxobutanamida) - hierro(III)**



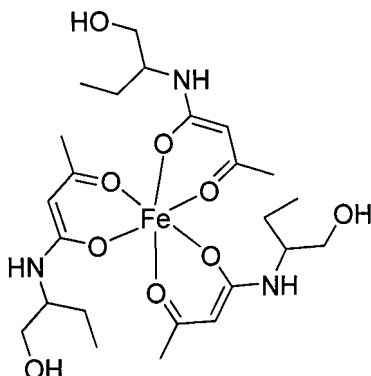
A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por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

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

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

Ejemplo 45

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



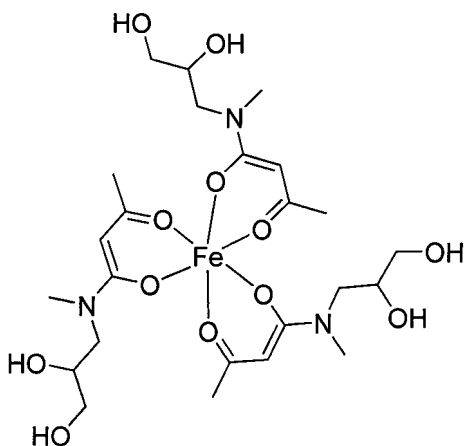
A una solución de 3,21 g (18,50 mmol) de N-(1-hidroxibutano-2-il)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar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

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

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

Ejemplo 46

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



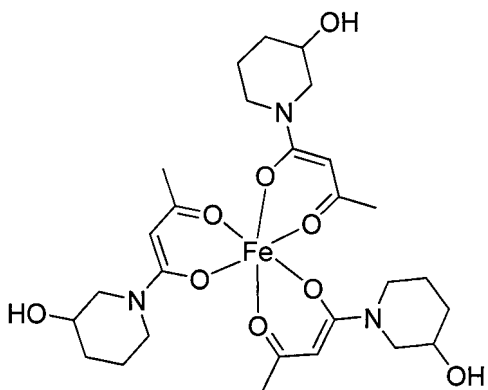
A una solución de 1,75 g (9,25 mmol) de N-(2,3-dihidroxipropil)-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar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

IR (puro, cm^{-1}): 3349, 2929, 1635, 1555, 1519, 1493, 1353, 1210, 1157, 1099, 1044, 996, 956, 765.

Contenido de Fe: 8,81 % [m/m].

Ejemplo 47

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



A una solución de 3,43 g (18,50 mmol) de 1-(3-hidroxipiperidin-1-il)butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de

183
184

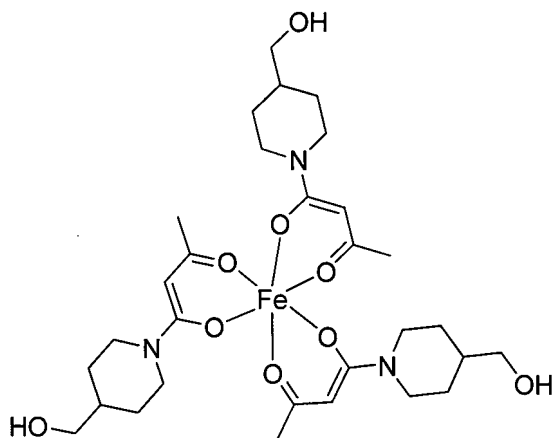
reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,51 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3290, 2929, 2859, 1554, 1509, 1483, 1441, 1363, 1254, 1228, 1206, 1143, 1072, 997, 953, 858, 760.

Contenido de Fe: 8,73 % [m/m].

Ejemplo 48

Complejo **tris-(1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



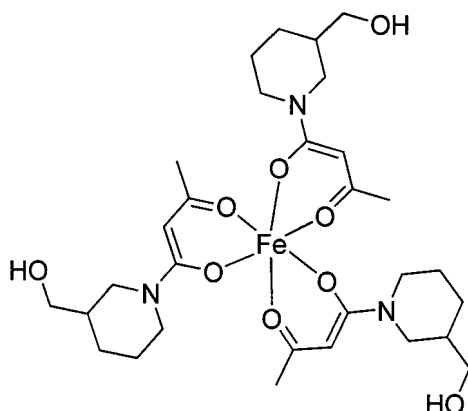
A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de 1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,81 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3334, 2916, 2858, 1555, 1511, 1485, 1445, 1366, 1268, 1247, 1217, 1088, 1033, 979, 953, 760.

Contenido de Fe: 8,39 % [m/m].

Ejemplo 49

Complejo **tris-(1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



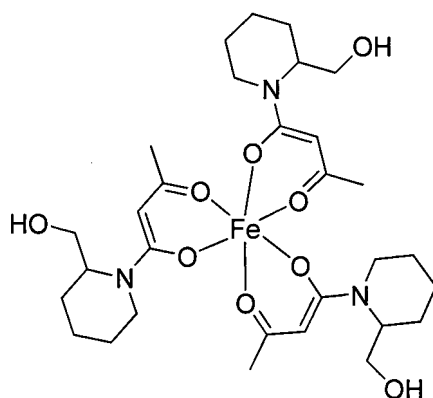
A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de 1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,92 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3350, 2922, 2858, 1555, 1510, 1485, 1440, 1366, 1259, 1088, 1039, 995, 953, 760.

Contenido de Fe: 8,27 % [m/m].

Ejemplo 50

Complejo **tris-(1-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



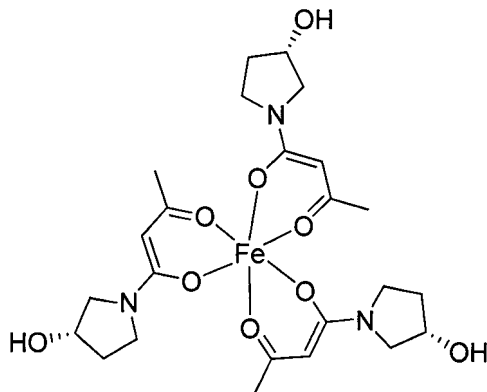
A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de 1-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,88 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3358, 2914, 2854, 1554, 1509, 1484, 1445, 1370, 1311, 1269, 1245, 1217, 1088, 1035, 978, 953, 759.

Contenido de Fe: 8,37 % [m/m].

Ejemplo 51

Complejo **tris-(1-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



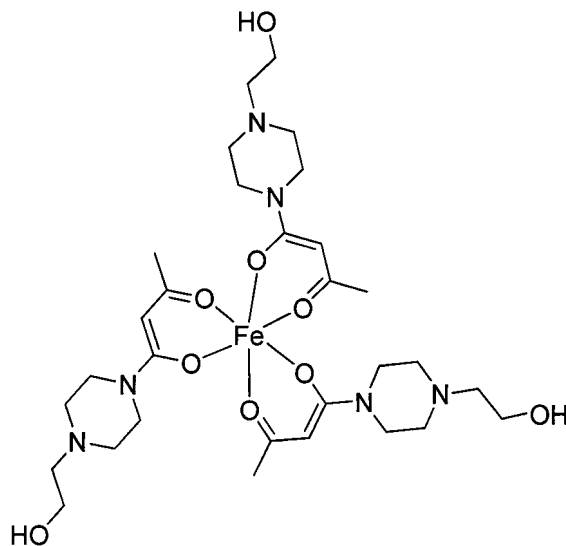
A una solución de 3,17 g (18,50 mmol) de 1- [(3S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,23 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3315, 2946, 1558, 1514, 1472, 1350, 1206, 1103, 1054, 951, 875, 763.

Contenido de Fe: 8,61 % [m/m].

Ejemplo 52

Complejo tris-(1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)



A una solución de 3,96 g (18,50 mmol) de 1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones.

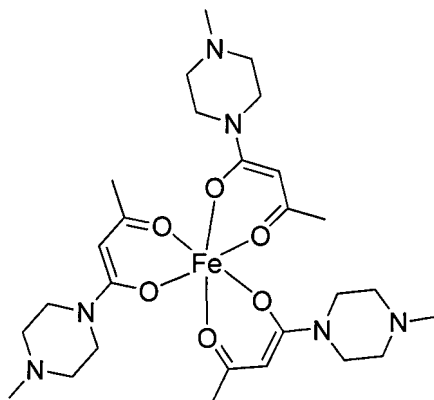
Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue retomado en 100 ml de diclorometano, se agitó por 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en el horno de secado. Esto dio 4,10 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3365, 2914, 2809, 1591, 1554, 1509, 1480, 1443, 1369, 1290, 1249, 1138, 1050, 983, 960, 876, 759, 673.

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

Ejemplo 53

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



A una solución de 3,41 g (18,50 mmol) de 1-(4-metil-1-il)butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue retomado en 100 ml de diclorometano, se agitó por 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en el horno de secado. Esto

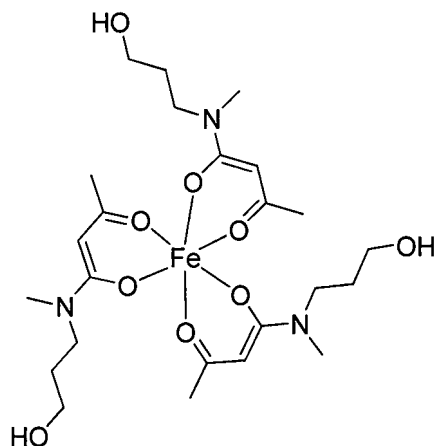
dio 3,52 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2934, 2845, 2789, 1554, 1507, 1478, 1445, 1370, 1291, 1257, 1235, 1142, 1092, 1072, 1000, 981, 959, 757.

Contenido de Fe: 8,77 % [m/m].

Ejemplo 54

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



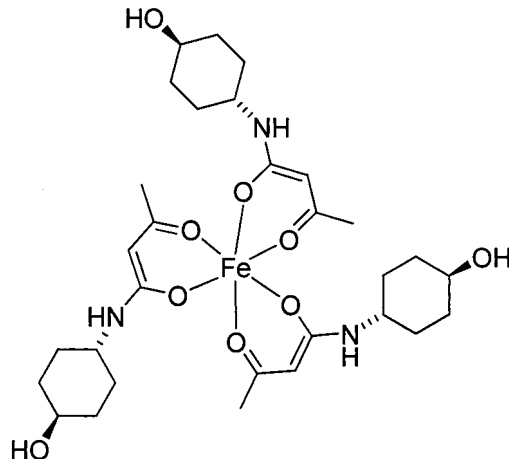
A una solución de 3,20 g (18,50 mmol) de N-(3-hidroxipropil)-N-metil-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno de secado a 50 °C. Esto dio 3,31 g de un aceite de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3376, 2919, 1557, 1492, 1348, 1296, 1263, 1212, 1190, 1051, 989, 955, 763.

Contenido de Fe: 9,08 % [m/m].

Ejemplo 55

Complejo tris-(N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-oxobutanamida) - hierro(III)



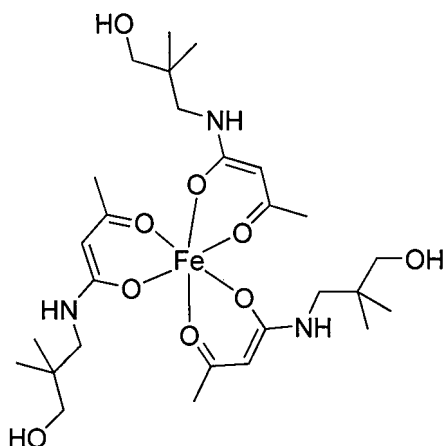
A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-oxobutanamida en 80 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,81 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3280, 2932, 2859, 1549, 1494, 1453, 1409, 1371, 1309, 1265, 1187, 1055, 1014, 961, 941, 776.

Contenido de Fe: 7,84 % [m/m].

Ejemplo 56

Complejo tris-(N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-oxobutanamida) - hierro(III)



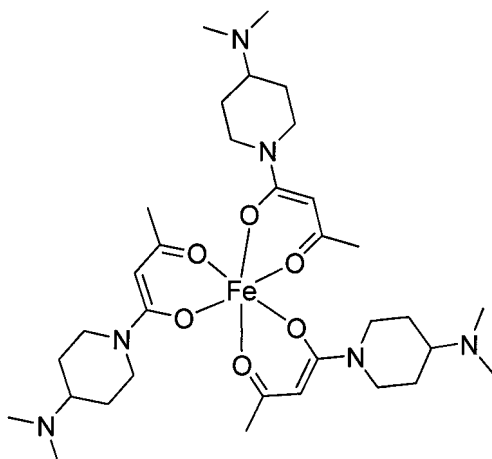
A una solución de 3,46 g (18,50 mmol) de N-(3-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 15 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 4,40 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3289, 2963, 2872, 1554, 1502, 1450, 1410, 1265, 1190, 1050, 1014, 948, 777.

Contenido de Fe: 8,3 % [m/m].

Ejemplo 57

Complejo **tris-(1-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



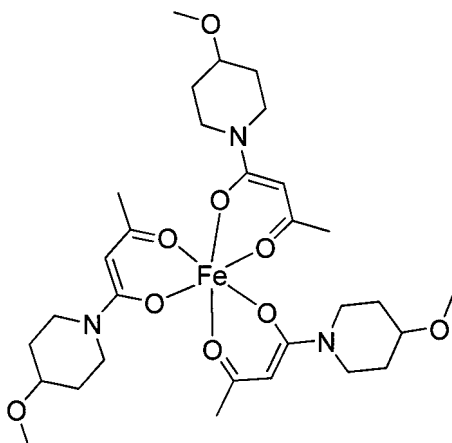
A una solución de 3,93 g (18,50 mmol) de 1-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se retomó en 100 ml de diclorometano, se agitó por 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en el horno. Esto dio 4,23 g de un sólido de color marrón.

R (puro, cm^{-1}): 2940, 2858, 2769, 1593, 1553, 1509, 1482, 1448, 1372, 1328, 1271, 1236, 1205, 1040, 957, 874, 758.

Contenido de Fe: 7,97 % [m/m].

Ejemplo 58

Complejo **tris-(1-(4-metoxipiperidin-1-il]butano-1,3-diona)-**
hierro(III)

192
193

A una solución de 3,69 g (18,50 mmol) de 1-(4-metoxipiperidin-1-il]butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 1 h agitando a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se retomó en 100 ml de diclorometano, 15 min se agitó, filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo, y el residuo resultante se secó durante la noche en un horno de secado. Esto dio 4,01 g de un sólido de color marrón.

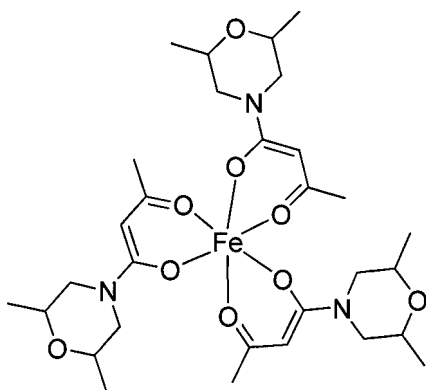
IR (puro, cm^{-1}): 2944, 2825, 1634, 1557, 1511, 1452, 1376, 1317, 1271, 1235, 1184, 1096, 1047, 1023, 959, 939, 759.

Contenido de Fe: 8,42 % [m/m].

Ejemplo 59

Complejo **tris-(1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il]butano-1,3-diona)-**
hierro(III)

194



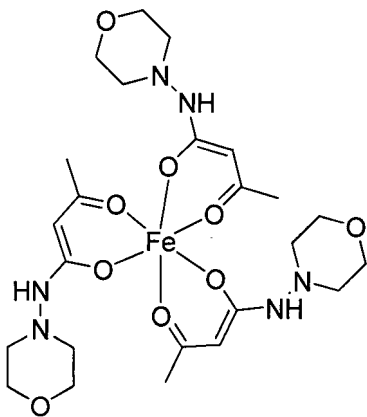
A una solución de 3,69 g (18,50 mmol) de 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il]butano-1,3-diona en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo durante la noche se secó en un horno a 50 °C. Esto dio 3,92 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2974, 2872, 1556, 1510, 1477, 1373, 1258, 1244, 1172, 1138, 1116, 1082, 1050, 1002, 958, 759.

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

Ejemplo 60

Complejo tris-(N-(morfolin-4-il)-3-oxobutanamida)-hierro(III)



194
195

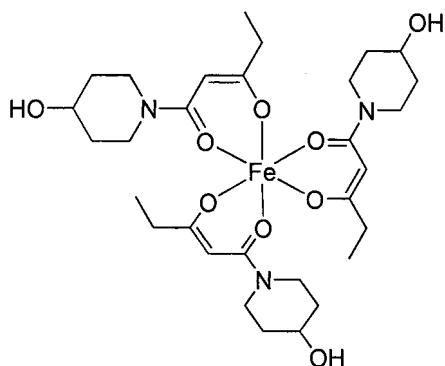
A una solución de 3,44 g (18,50 mmol) de N-(morfolin-4-il)-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de etanol en gotas. Luego, 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,63 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3209, 2854, 1569, 1518, 1430, 1366, 1335, 1265, 1204, 1108, 1072, 1044, 975, 952, 869, 778, 703.

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

Ejemplo 61

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



Para la solución de 5,54 g (27,8 mmol) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)pentano-1,3-diona en 45 ml de etanol anhidro, se añadió una solución de 1,51 g (9,31 mmol) cloruro de hierro(III) anhidro en 10 ml de etanol anhidro, seguido por 4,67 g (55,6 mmol) de bicarbonato de sodio. Después de 6,5 h, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos descartaron. El filtrado se libró del solvente en un evaporador giratorio y el residuo se secó por 16 h en un horno de vacío. Esto dio 5,56 g

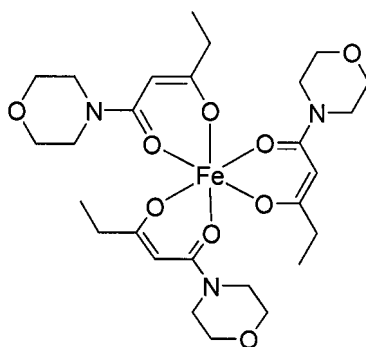
de un sólido de color marrón rojizo.

IR (puro, cm^{-1}): 2932, 2870, 1588, 1551, 1509, 1444, 1382, 1366, 1314, 1265, 1224, 1119, 1074, 978, 924, 832, 801, 764, 705, 661.

Contenido de Fe: 8,26 %

Ejemplo 62

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



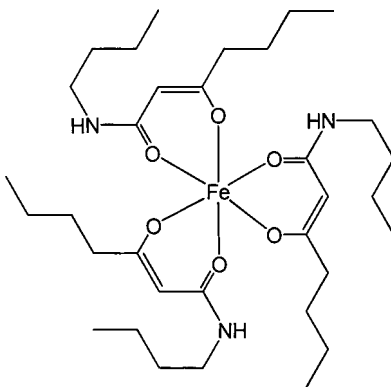
A una solución de 3,18 g (17,2 mmol) de 1-(morfolin-4-il)pentano-1,3-diona en etanol anhidro, se añadió una solución de 0,997 g (6,15 mmol) de cloruro de hierro(III) anhidro en 11 ml de etanol anhidro. Luego, se añadió 3,11 g (37,0 mmol) de hidrógeno carbonato de sodio y la mezcla de reacción se agitó 4 horas. Los sólidos se filtraron y descartaron. El filtrado se evaporó en un evaporador giratorio hasta secarse y el residuo se secó por 16 h en un horno de vacío. Esto dio 3,33 g de un sólido de color rojo parduzco.

IR (puro, cm^{-1}): 2964, 2851, 1591, 1551, 1510, 1473, 1439, 1380, 1315, 1300, 1274, 1241, 1189, 1112, 1063, 1003, 929, 857, 801, 763, 706, 664, 593.

Contenido de Fe: 9,13 % [m/m/].

Ejemplo 63

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



60 mmol (11,96 g) de N-butil-3-oxoheptanamida y 20 mmol (3,24 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 110 ml de etanol (anhidro), y se añadió 10,4 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m). Se agitó por 0,5 horas y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó. Esto dio 13,7 g del compuesto título.

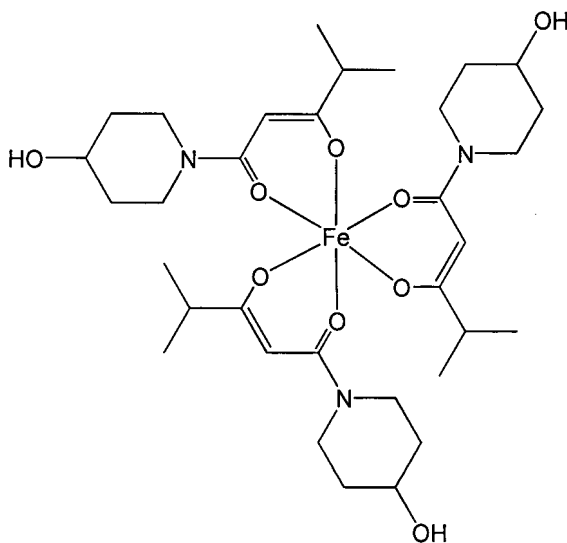
IR (puro, cm^{-1}): 2956, 2930, 2871, 1717, 1656, 1558, 1500, 1435, 1376, 1325, 1299, 1271, 1177, 1103, 1085, 1050, 994, 948, 894, 778, 682.

CHN-Análisis elemental: C, 59,26; H, 9,21; N, 6,12.

Contenido de Fe: 7,39% [m/m]

Ejemplo 64

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



90 mmol (19,2 g) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-

147
PB

metilpentano-1,3-diona y 30 mmol (4,87 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 150 ml de etanol (anhidro) y se añadió 30 ml de solución de etilato de sodio (21% m/m). Se agitó por 0,5 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 19,8 g del compuesto título.

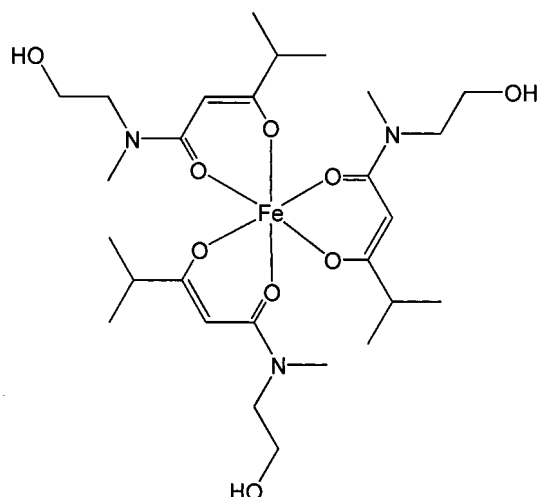
IR (puro, cm^{-1}): 2927, 2866, 1550, 1513, 1443, 1372, 1312, 1265, 1225, 1190, 1157, 1119, 1072, 1022, 980, 945, 882, 823, 808, 771, 714, 660, 646.

CHN-Análisis elemental: C, 52,00; H, 7,79; N, 5,99.

Contenido de Fe: 7,21% [m/m]

Ejemplo 65

Complejo tris-(N-(2-hidroxietil)-N,4-dimetil-3-oxopentanamida)-hierro(III)



90 mmol (17,93 g) de N-(2-hidroxietil)-N,4-dimetil-3-oxopentanamida y 30 mmol (4,87 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 150 ml de etanol (anhidro) y se añadió 15 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m). Se agitó por otra 0,5 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 20,7 g del compuesto título.

148
199

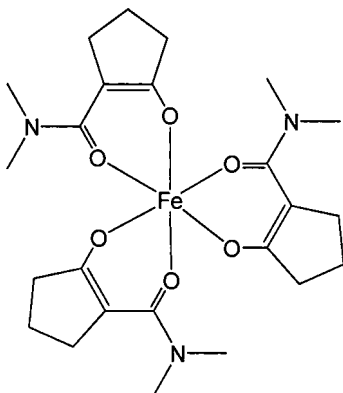
IR (puro, cm^{-1}): 2966, 2926, 2859, 1714, 1627, 1550, 1517, 1479, 1460, 1439, 1384, 1371, 1358, 1301, 1273, 1246, 1190, 1159, 1114, 1087, 1065, 1051, 1019, 991, 947, 927, 884, 850, 774, 717, 682.

CHN-Análisis elemental: C, 44,04; H, 6,97; N, 6,33.

Contenido de Fe: 7,79% [m/m]

Ejemplo 66

Complejo **tris-(N,N-dimetil-2-oxociclopentanocarboxamida) -**
hierro(III)



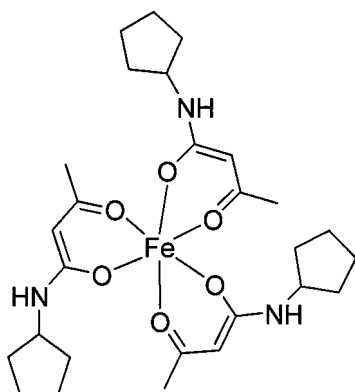
18 mmol (3,29 g) de N,N-dimetil-2-oxociclopentanocarboxamida (pureza >85%) y 6 mmol (0,925 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 50 ml de etanol (anhidro), y se añadió 3 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m). Se agitó por 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 3,9 g del compuesto título.

IR (puro, cm^{-1}): 2945, 2882, 1735, 1635, 1555, 1491, 1466, 1451, 1411, 1395, 1362, 1347, 1303, 1262, 1215, 1186, 1169, 1141, 1099, 1050, 1020, 983, 946, 915, 903, 885, 834, 770, 754, 733, 694, 638.

Contenido de Fe: 8,03% [m/m]

Ejemplo 67

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



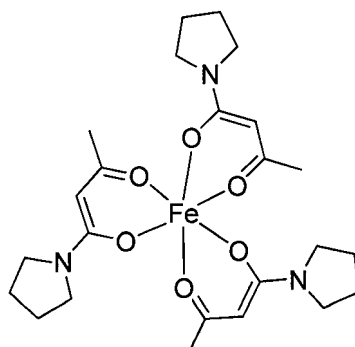
A una solución de 31,3 g (18,50 mmol) de N-ciclopentil-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,74 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3256, 2956, 2869, 1550, 1491, 1450, 1409, 1357, 1265, 1185, 1042, 1015, 951, 780.

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

Ejemplo 68

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



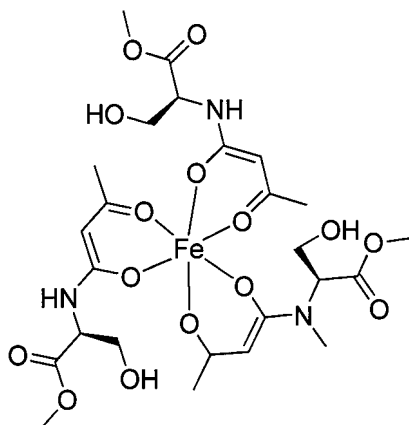
A una solución de 2,87 g (18,50 mmol) de 1-(pirrolidina-1-il)butano-1,3-diona en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,41 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2966, 2869, 1556, 1511, 1473, 1457, 1351, 1328, 1224, 1206, 1117, 1080, 996, 971, 953, 761.

Contenido de Fe: 10,16 % [m/m].

Ejemplo 69

Complejo tris-(metil-N-(3-oxobutanoil)-L-serinato)-hierro(III)



A una solución de 3,75 g (18,50 mmol) de N-(3-oxobutanoil)-L-serinato de metilo en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó

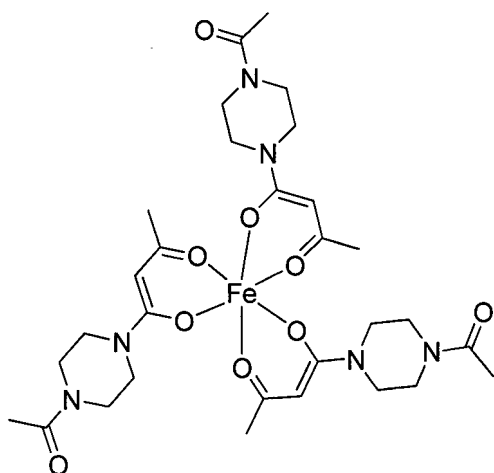
durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 4,45 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3285, 2955, 1733, 1543, 1491, 1408, 1343, 1274, 1209, 1186, 1146, 1077, 1054, 1029, 958, 779.

Contenido de Fe: 8,02 % [m/m].

Ejemplo 70

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



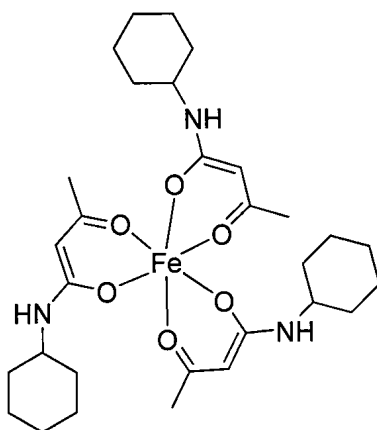
A una solución de 3,92 g (18,50 mmol) de 1-(4-acetilpiperazin-1-il)butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue retomado en 200 ml de diclorometano, se agitó por 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en un horno de secado. Esto dio 4,1 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2914, 1637, 1555, 1511, 1468, 1421, 1367, 1284, 1239, 1172, 1046, 981, 958, 760.

Contenido de Fe: 7,74 % [m/m].

Ejemplo 71

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



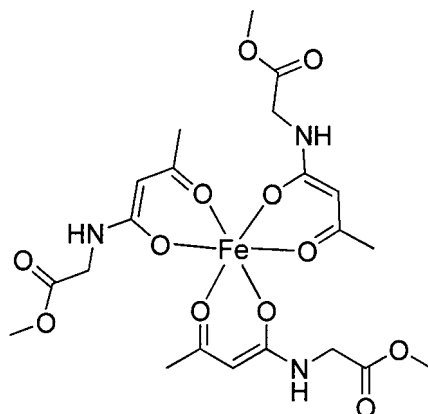
A una solución de 3,39 g (18,50 mmol) de N-ciclohexil-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,8 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3282, 2928, 2854, 1552, 1488, 1448, 1408, 1315, 1278, 1256, 1187, 1150, 1109, 1041, 975, 942, 781.

Contenido de Fe: 8,81 % [m/m].

Ejemplo 72

Complejo tris-(metil-N-(3-oxobutanoil)glicinato)-hierro(III)



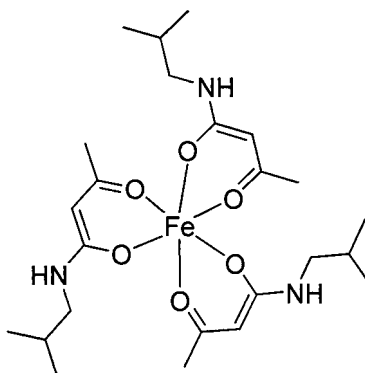
A una solución de 3,21 g (18,50 mmol) de N-(3-oxobutanoil)glicinato de metilo en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,95 g de un aceite de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3343, 2955, 1739, 1543, 1495, 1409, 1365, 1284, 1179, 1051, 1011, 988, 779.

Contenido de Fe: 8,95 % [m/m].

Ejemplo 73

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



A una solución de 2,90 g (18,50 mmol) de N-(2-metilpropil)-

205

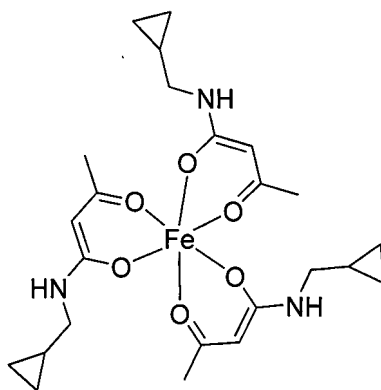
3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,49 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3284, 3110, 2959, 2927, 2871, 1551, 1499, 1433, 1408, 1271, 1188, 1156, 1102, 1018, 954, 940, 777.

Contenido de Fe: 9,70 % [m/m].

Ejemplo 74

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



A una solución de 1,44 g (9,25 mmol) de N-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,75 g de un sólido de color marrón.

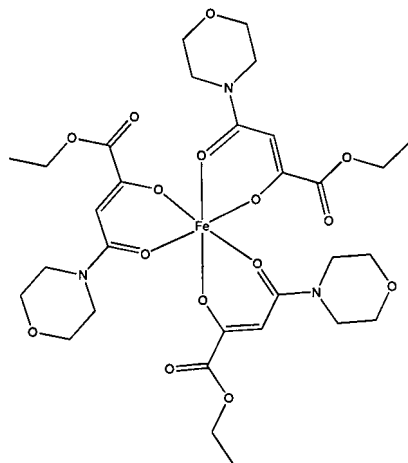
205
206

IR (puro, cm^{-1}): 3270, 1549, 1498, 1431, 1407, 1265, 1187, 1165, 1096, 1023, 951, 830, 778.

Contenido de Fe: 9,89 % [m/m].

Ejemplo 75

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



0,24 g (1,45 mmol) de cloruro de hierro(III) se disolvió en 20 ml de THF y se añadió 1,00 g (4,36 mmol) de 4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo. Después de 40 min de agitar, se añadió 0,44 g (4,36 mmol) de trietilamina y se permitió agitar por otros 60 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió 4,6 g de solución de etóxido de sodio al 6% (4,4 mmol) en gotas y la solución se agitó por otras 2 horas. La sal precipitada se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse. El residuo se secó 1 día a 50 °C en elevado vacío. Esto dio 0,8 g de producto como un sólido de color anaranjado.

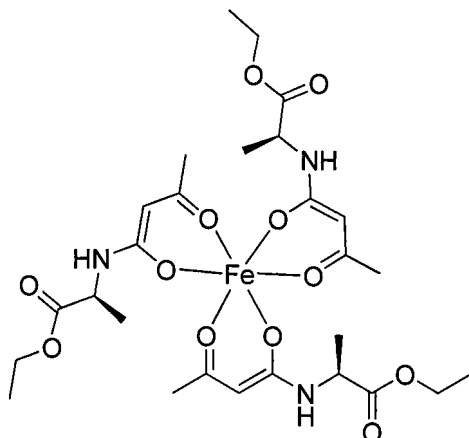
IR (puro, cm^{-1}): 2978, 2923, 2863, 1704, 1610, 1568, 1511, 1442, 1375, 1300, 1275, 1246, 1138, 1111, 1062, 1018, 946, 860, 759, 722, 651.

Análisis elemental: C 48,54%, H 5,8%, N 5,48%.

Contenido de Fe: 6,9% [m/m].

Ejemplo 76

Complejo tris-(N-(3-oxobutanoil)-L-alaninato de etilo)-hierro(III)



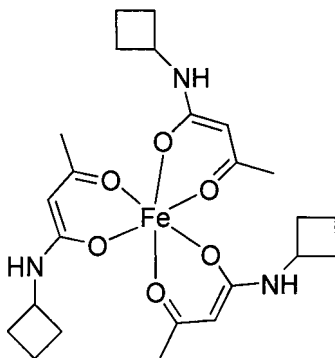
A una solución de 3,72 g (18,50 mmol) de N-(3-oxobutanoil)-L-alaninato de etilo en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar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

IR (puro, cm^{-1}): 3348, 2981, 1733, 1658, 1589, 1539, 1490, 1448, 1411, 1300, 1206, 1186, 1155, 1051, 965, 777.

Contenido de Fe: 7,80 % [m/m].

Ejemplo 77

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



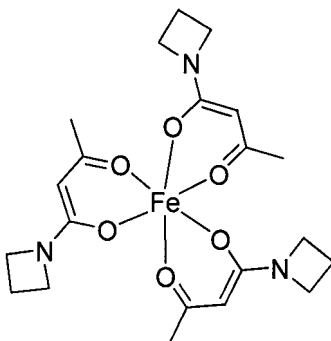
A una solución de 1,43 g (9,25 mmol) de N-ciclobutil-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,71 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3280, 2978, 2943, 1546, 1488, 1408, 1274, 1187, 1156, 1031, 970, 946, 779, 757.

Contenido de Fe: 9,98 % [m/m].

Ejemplo 78

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



A una solución de 1,30 g (9,25 mmol) de 1-(azetidín-1-

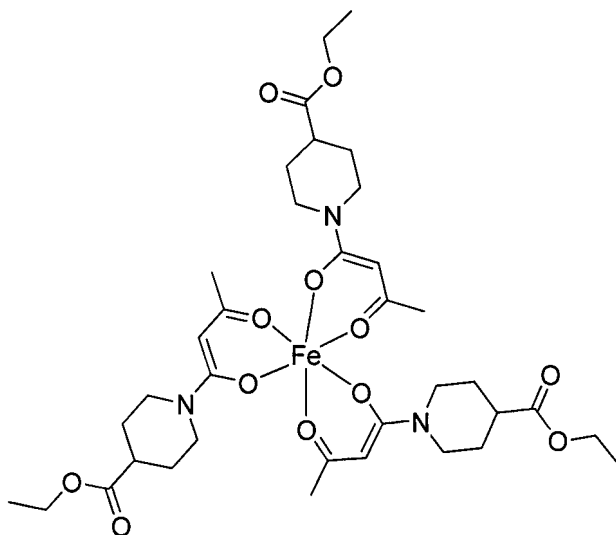
il)butano-1,3-diona en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,58 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2945, 2878, 1558, 1510, 1473, 1344, 1297, 1201, 1003, 948, 753.

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

Ejemplo 79

Complejo tris-(1-(3-oxobutanoil)-piperidin-4-carboxilato de etilo)-hierro(III)



A una solución de 2,23 g (9,25 mmol) de 1-(3-oxobutanoil)-piperidin-4-carboxilato de etilo en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

209
210

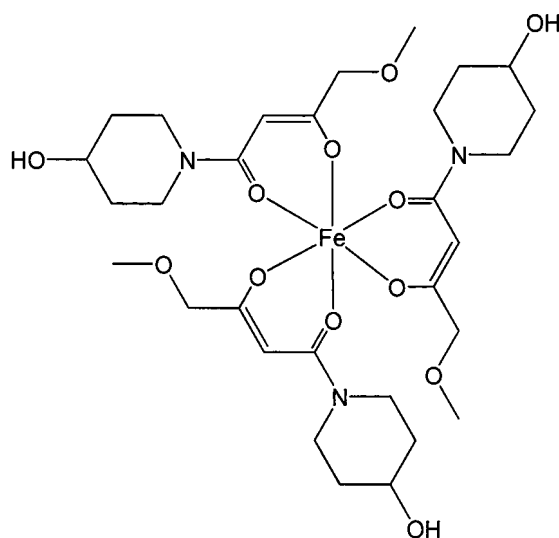
filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 2,43 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2957, 2931, 2862, 1724, 1639, 1555, 1511, 1485, 1446, 1372, 1312, 1271, 1236, 1174, 1038, 973, 958, 760.

Contenido de Fe: 6,67 % [m/m].

Ejemplo 80

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



18 mmol (3,91 g) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxibutano-1,3-diona y 6 mmol (0,96 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 80 ml de etanol (anhidro) y se añadió 4 ml de solución de metóxido de sodio (30% m/m). Se agitó por 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó. Esto dio 4,36 g del compuesto título.

IR (puro, cm^{-1}): 2928, 2824, 1727, 1597, 1564, 1513, 1491, 1445, 1385, 1331, 1265, 1227, 1197, 1109, 1074, 1051, 1025, 990, 957, 845, 807, 765, 723, 653.

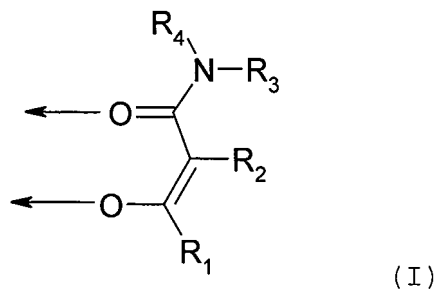
Contenido de Fe: 7,11% [m/m].

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso como medicamentos.

2. Compuestos del complejo de hierro(III), que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



caracterizado porque

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

R_1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno o ciano, o

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

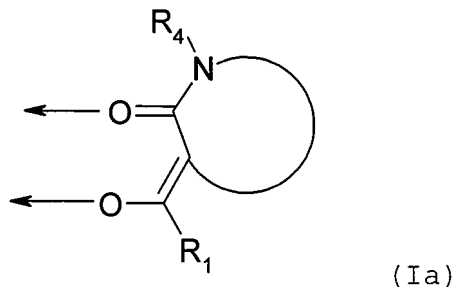
R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están

enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente substituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o

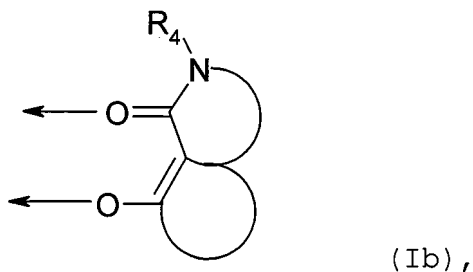
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



caracterizado porque R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba,

o

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

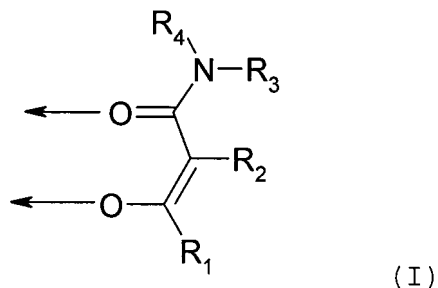


caracterizado porque R_4 es conforme se define líneas arriba,
y

caracterizado porque cuando R_1 es fenilo, ni R_3 ni R_4 son fenilo,

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

3. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 2, que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



caracterizado porque

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

R_1 es alquilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno y ciano, o

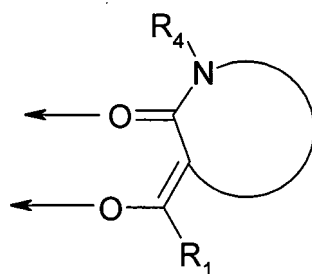
R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, o

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

o

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

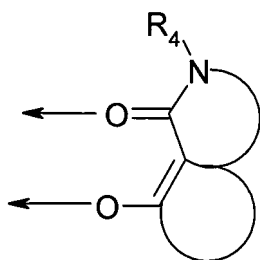


(Ia)

caracterizado porque R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba,

o

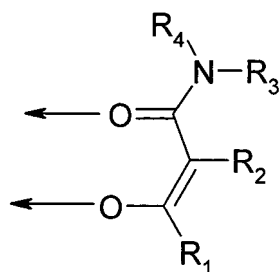
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):



(Ib),

caracterizado porque R_4 es conforme se define líneas arriba,
o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

4. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 2 ó 3, que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado

a uno o diferentes átomos de hierro,

R_1 es alquilo, que puede ser opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxicarbonilo,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

alquilo, que puede ser opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxicarbonilo,

halógeno, y

ciano, o

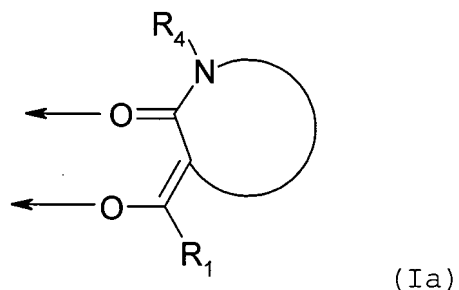
R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente substituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo, que puede ser opcionalmente substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxicarbonilo,, o

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

o,

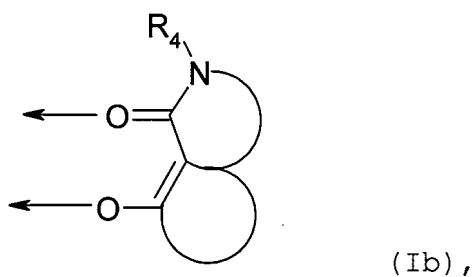
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente substituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



caracterizado porque R_1 y R_4 son conforme se define líneas arriba,

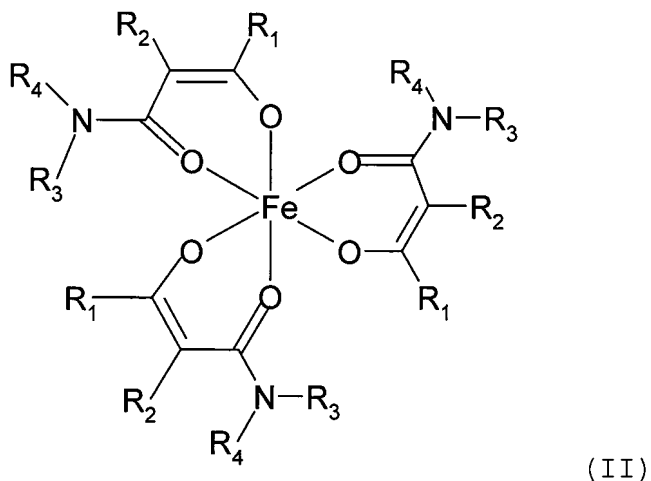
o,

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



caracterizado porque R_4 es conforme se define líneas arriba, o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4 de la fórmula (II):



caracterizado porque R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son conforme se definen

líneas arriba.

6. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de:

- alquilo C_{1-6} ,
- cicloalquilo C_{3-6} ,
- cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ,
- alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ,
- hidroxialquilo C_{1-4} , y
- halógeno-alquilo C_{1-4} .

7. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de:

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo C_{1-6} ,
- cicloalquilo C_{3-6} ,
- halógeno-alquilo C_{1-4} , y
- ciano.

8. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque R_1 y R_2 juntos forman un grupo propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)- o un grupo butileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)-, en el cual un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$), respectivamente, puede ser reemplazado con $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, o $-\text{NR}_5-$, caracterizado porque R_5 es alquilo opcionalmente sustituido, y caracterizado porque los grupos formados por R_1 y R_2 pueden además respectivamente ser sustituidos por uno a tres substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxialcoxi C_{1-4} , amino y mono- o di-(alquil C_{1-4})amino.

9. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 8, caracterizado porque R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de:

- hidrógeno,
- alquilo C_{1-6} ,
- cicloalquilo C_{3-6} ,
- cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ,
- alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ,
- alcoxycarbonilo C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,
- hidroxialquilo C_{1-4} , y
- halógenoalquilo C_{1-4} , o

R_3 y R_4 juntos forman un grupo etileno $(-CH_2-CH_2)-$, propileno $(-CH_2-CH_2-CH_2)-$, isopropileno $(-CH_2-CH(CH_3)-)$, butileno $(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, isobutileno, pentileno $(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, o isopentileno, en el cual un grupo metileno $(-CH_2)-$, respectivamente, puede ser reemplazado con $-O-$, $-NH-$, o $-NR_5-$, caracterizado porque R_5 es alquilo opcionalmente sustituido, y caracterizado porque los grupos formados por R_3 y R_4 pueden además respectivamente ser sustituidos por uno a tres substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxialquilo C_{1-4} , amino y mono- o di-(alquil C_{1-4})amino.

10. Método para la preparación de los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende la reacción de una sal de hierro(III) con la correspondiente β -cetoamida.

11. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 9 para su uso como medicamento.

218
219

12. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y 10 para el tratamiento y profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias por deficiencia de hierro así como los síntomas asociados con la misma.

13. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 12, los síntomas incluyen: fatiga, apatía, falta de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultades para hallar las palabras correctas, falta de memoria, palidez anormal, irritabilidad, aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia), dolor o hinchazón de la lengua, bazo agrandado, deseo por alimentos extraños (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, susceptibilidad incrementada a las infecciones, estados anímicos depresivos.

14. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 12 para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres gestantes, anemia por deficiencia latente de hierro en niños y adolescentes, anemia por deficiencia de hierro causada por anormalidades gastrointestinales, anemia por deficiencia de hierro debido a pérdida de sangre, tal como hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, debido a úlceras, carcinoma, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), anemia por deficiencia de hierro causada por menstruación, anemia por deficiencia de hierro causada por lesiones, anemia por deficiencia de hierro debido a enfermedad celíaca, anemia por deficiencia de hierro debido a absorción reducida del hierro de la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia causada por anemia con deficiencia de hierro, deterioro de la función cerebral causada

por anemias con deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas causada por anemias con deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en el caso de cáncer, anemias por deficiencia de hierro causada por quimioterapias, anemias por deficiencia de hierro activadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; fallo cardíaco congestivo), anemias por deficiencia de hierro en el caso de insuficiencia renal crónica etapas 3-5 (CDK 3-5; enfermedades renales crónicas etapas 3-5), anemias por deficiencia de hierro activadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en el caso de artritis reumatoide (RA), anemias por deficiencia de hierro en el caso de lupus eritematoso sistémico (SLE) y las anemias por deficiencia de hierro en el caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD).

15. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y 11 para administración oral.

16. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 15 para la administración como una formulación líquida incluyendo una formulación potable tal como un jarabe, elixir, solución, suspensión, jugo.

17. Uso de los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento.

18. Uso de los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 17 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias por deficiencia de hierro así como los síntomas asociados con la misma.

19. Medicamento, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

20. Medicamento, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, y por lo menos un portador o excipiente compatible desde el punto de vista fisiológico.

21. Composición, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en combinación con por lo menos un medicamento adicional que actúa sobre el metabolismo del hierro.

**COMPUESTOS DEL COMPLEJO DE Fe(III) PARA EL TRATAMIENTO Y
PROFILAXIS DE LOS SÍNTOMAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS ANEMIAS
POR DEFICIENCIA DE HIERRO**

RESUMEN DE LO REVELADO

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GILLE HRABAL
Brucknerstr. 20
40593 Düsseldorf
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 September 2012 (17.09.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference H64944WO-ff	
International application No. PCT/EP2011/054315	International filing date (day/month/year) 22 March 2011 (22.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address FUNK, Felix Römerstraße 177b CH-8404 Winterthur Switzerland		State of Nationality CH	State of Residence CH
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address FUNK, Felix Dorfstrasse 10 CH-8404 Winterthur Switzerland		State of Nationality CH	State of Residence CH
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Schraner Franziska e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GILLE HRABAL
Brucknerstr. 20
40593 Düsseldorf
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 September 2012 (17.09.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference H64944WO-ff	
International application No. PCT/EP2011/054315	International filing date (day/month/year) 22 March 2011 (22.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address PHILIPP, Erik Grüntalstraße 8 CH-9300 Wittenbach Switzerland		State of Nationality DE	State of Residence CH
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address PHILIPP, Erik Schwalbenstrasse 1 CH-9320 Arbon Switzerland		State of Nationality DE	State of Residence CH
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Schraner Franziska e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GILLE HRABAL
Brucknerstr. 20
40593 Düsseldorf
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 September 2012 (17.09.2012)	
Applicant's or agent's file reference H64944WO-ff	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2011/054315	International filing date (day/month/year) 22 March 2011 (22.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address REIM, Stefan Wolfgangstraße 6 CH-9014 St. Gallen Switzerland	State of Nationality DE	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address REIM, Stefan Grundhofstrasse 68 CH-8404 Stadel Winterthur Switzerland	State of Nationality DE	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Schraner Franziska
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

NOTARIA SEXTA NUMERO 6 DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

ACTO DE FORMALIZACION DE LA VENTA DE PAPER
COMERCIALES
CALLE 100 N. 69-31
PUZ COMUNICACION DE PAZ



CERTIFICADO
DE GESTION
DE LA CALIDAD

CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

7 700004 339252

1



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1034- - -

- - - -MIL TREINTA Y CUATRO- - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010). - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. - - -

ACTO: REVOCACIÓN PODER Y PODER - - -

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS

NIT. No. 860041367-3

APODERADOS: - - -

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. No. 35.456.344 /

NIDIA OSORIO LOPEZ

C.C. No. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA

C.C. No. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY

C.C. No. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL

C.C. No. 16.209.380 /

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí - - -

AMPARO QUINTERO ARTURO / - - - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - de este Círculo

Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

Compareció: con minuta escrita el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. **19.066.425** de Bogotá, y dijo: - - -

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. - - -

SEGUNDA: Que **VIFOR (INTERNATIONAL) AG**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza domiciliada en Rechenstrasse 37, 9001 St. Gallen, Suiza, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. - - -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **VIFOR (INTERNATIONAL) AG**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada

con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día dieciocho (18) de Octubre de dos mil nueve (2009), por **VIFOR (INTERNATIONAL) AG** documento que está debidamente legalizado. -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en

1045

228

229

CVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

VIFOR (INTERNATIONAL) AG

domiciliado (s) Rechenstrasse 37, 9001 St. Gallen,
en/of Switzerland

Por el presente nombramos a CVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia descal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

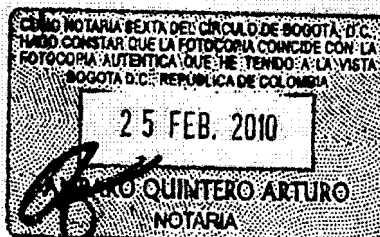
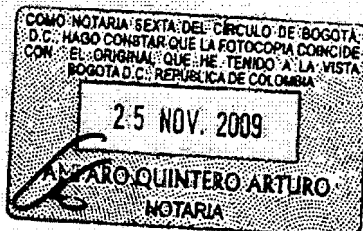
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad. excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así

Do hereby appoint CVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad. excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the

© CVELIER ABOGADOS
WPC14904/JID.159217



mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 19 October, 2009
En/in R. Gallen

Por/by Peter Garro N. N. Nulle
Scientific Director Ind Op SG
Firma/Signature P. Garro N. N. Nulle

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada.*

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized.*

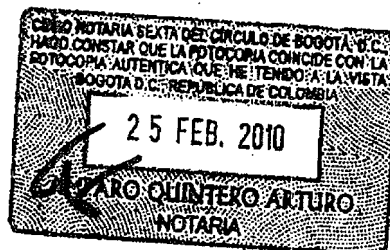
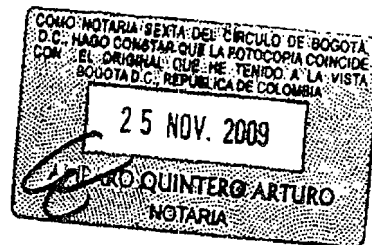
In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.





Beglaubigung

Die Echtheit der Unterschrift von

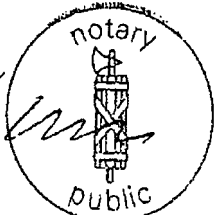
Name Geisser, Dr.
Vorname Peter Otto
Geburtsdatum 10. Januar 1945
Bürgerort Gansingen
Wohnort St. Gallen

beglaubigt

St. Gallen, den 22. Oktober 2009

Rechtsanwalt
lic. iur. L. E. P. Kobler
Rechtsanwältin
Museumstrasse 35
9000 St. Gallen

[Handwritten signature]



Beglaubigung

Die Echtheit der Unterschrift von

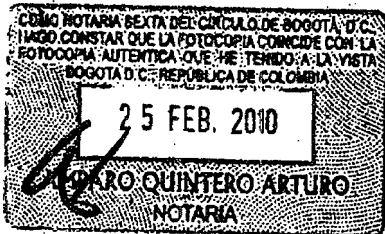
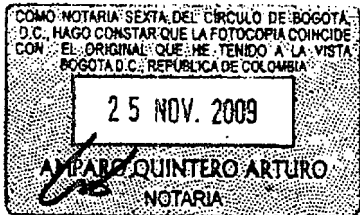
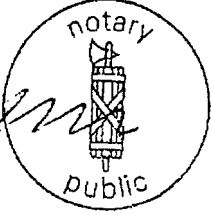
Name Müller, Dr.
Vorname Hans Martin
Geburtsdatum 30. Juli 1962
Bürgerort Hundwil
Wohnort Engelburg

beglaubigt

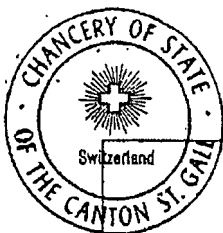
St. Gallen, den 22. Oktober 2009

Rechtsanwalt
lic. iur. L. E. P. Kobler
Rechtsanwältin
Museumstrasse 35
9000 St. Gallen

[Handwritten signature]



229
230



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Swiss Confederation, Canton of St. Gall
Land: Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton St. Gallen

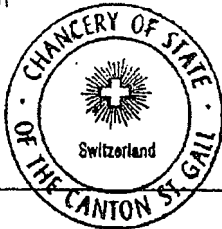
This public document / Diese öffentliche Urkunde

2. has been signed by / ist unterzeichnet von lic.iur. L.E.P. Kobler
3. acting in the capacity of / in ihrer/seiner Eigenschaft als Rechtsanwältin
4. bears the seal/stamp of / Sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel der notary public

Certified / Bestätigt

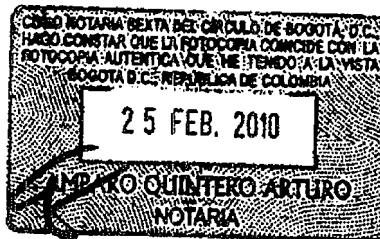
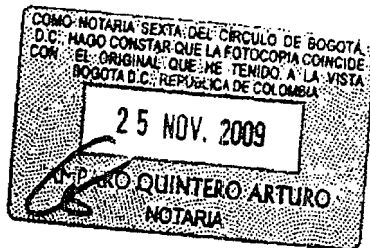
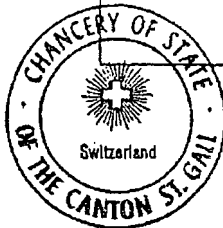
5. at / in St. Gall 6. the / am 26.10.2009
7. by / durch Agatha Trütsch
legalizing officer of the Chancery of State of the Canton of St. Gall
Legalisationsbeamter der Staatskanzlei des Kantons St. Gallen
8. No. / unter Nr. 3101

9. Seal/stamp / Siegel/Stempel

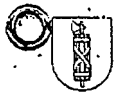


10. Signature / Unterschrift

A. Trütsch



6



COMMERCIAL REGISTER OF CANTON ST. GALLEN

Identification number	Legal status	Entry	Cancelled	Carried from: on:	1
CH-320.3.033.350-1		16.09.1991			



Valid inscriptions only

In	Ca	Business name	Ref	Legal seat
7		Vifor (International) AG	1	St. Gallen
7		(Vifor (International) SA) (Vifor (International) Ltd.) (Vifor (International) Inc.)		

In	Ca	Share capital (CHF)	Paid in (CHF)	Shares	In	Ca	Company address
5		2'000'000.00	2'000'000.00	20'000 Namenaktien zu CHF 100.00	1		Rechenstrasse 37 9014 St. Gallen

In	Ca	Purpose	In	Ca	Postal address
1		Fabrikation von und Handel mit Produkten der chemischen, pharmazeutischen und der damit verbundenen Branchen. Die Gesellschaft kann Liegenschaften erwerben und veräussern.			

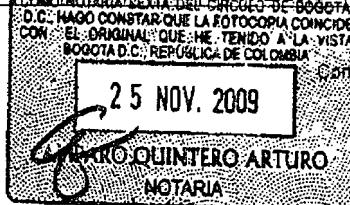
In	Ca	Remarks	Ref	Date of the acts
1		Mitteilungen erfolgen brieflich.	1	06.09.1991
			1	/ 13.09.1991
			2	13.09.1991
			5	27.12.1991
			7	16.03.1993

In	Ca	Qualified facts	Ref	Official publication
5		Die Gesellschaft übernimmt gemäss Sacheinlage- und Sachübernahmevertrag vom 27. Dezember 1991 von der "Galenica Holding AG", in Bern, deren von der "B. Braun Pharma AG", in St. Gallen, laut Kaufvertrag vom 28. November/27. Dezember 1991 und Abspaltungsbilanz per 30. September 1991 übernommenen Geschäftsbereich "Spezialitäten" mit Fabrikations- und Handelsbetrieb, inkl. Immaterialgüterrechte und Lizenz-, Vertriebs- und Agenturverträge gemäss separaten Listen, somit Aktiven von CHF 14'105'107.41 sowie Passiven von CHF 6'016'065.61, zum Preise in der Höhe des Aktienübererschusses von CHF 8'089'041.80, wovon CHF 1'500'000.- an das Grundkapital angerechnet werden.	1	SHAB

In	Ca	Branch offices	In	Ca	Branch offices

Vis	Ref	No journal	Date	SOGC	Date SOGC	Page / Id	Vis	Ref	No journal	Date	SOGC	Date SOGC	Page / Id
SG	1	4328	16.09.1991	186	26.09.1991	4174	SG	24	4075	08.06.2001	113	14.06.2001	4469
SG	2	4467	23.09.1991	191	03.10.1991	4270	SG	25	9335	19.12.2001	250	27.12.2001	10220
SG	3	4715	08.10.1991	202	18.10.1991	4484	SG	26	82	03.01.2002	5	09.01.2002	12 / 3419
SG	4	5191	08.11.1991	224	19.11.1991	4953	SG	27	2311	28.03.2002	65	05.04.2002	13 / 414462
SG	5	6249	31.12.1991	10	17.01.1992	225	SG	28	6065	19.08.2002	162	23.08.2002	9 / 612758
SG	6	4685	16.07.1992	144	29.07.1992	3569	SG	29	1557	26.02.2003	42	04.03.2003	10 / 889400
SG	7	2189	31.03.1993	72	15.04.1993	1800	SG	30	1795	05.03.2003	47	11.03.2003	10 / 899812
SG	8	4180	29.06.1993	134	14.07.1993	3672	SG	31	4268	16.06.2003	116	20.06.2003	11 / 1045064
SG	9	711	27.01.1995	23	02.02.1995	636	SG	32	968	11.02.2004	32	17.02.2004	10 / 2125722
SG	10	7761	15.11.1995	226	21.11.1995	6362	SG	33	2836	28.04.2004	85	04.05.2004	12 / 2244748
SG	11	6052	13.09.1996	182	19.09.1996	5683	SG	34	7362	06.10.2004	198	12.10.2004	9 / 2489178
SG	12	7185	22.10.1996	209	28.10.1996	6564	SG	35	3878	09.05.2005	92	13.05.2005	12 / 2836422
SG	13	80	06.01.1997	5	10.01.1997	133	SG	36	4988	04.07.2006	131	10.07.2006	13 / 3456064
SG	14	1509	04.03.1997	46	10.03.1997	1622	SG	37	1935	05.03.2007	48	09.03.2007	13 / 3831086
SG	15	1783	14.03.1997	54	20.03.1997	1903	SG	38	3828	02.05.2007	88	08.05.2007	12 / 3921440
SG	16	8380	13.11.1997	223	19.11.1997	8393	SG	39	5056	24.06.2008	124	30.06.2008	17 / 4549858
SG	17	3615	20.05.1998	100	27.05.1998	3586	SG	40	7197	25.08.2008	167	29.08.2008	10 / 4630496
SG	18	2558	20.04.1999	79	26.04.1999	2700	SG	41	7151	02.09.2008	173	08.09.2008	14 / 4642254

St. Gallen, 15.10.2009 15:06



Continuation on the following page



COMMERCIAL REGISTER OF CANTON ST. GALLEN

CH-320.3.033.350-1	Vifor (International) AG	St. Gallen	2
--------------------	--------------------------	------------	---

Valid inscriptions only

Vis	Ref	No journal	Date	SOGC	Date SOGC	Page / Id	Vis	Ref	No journal	Date	SOGC	Date SOGC	Page / Id
SG	19	8022	10.12.1999	245	16.12.1999	8526	SG	42	1988	02.03.2009	45	06.03.2009	13 / 4913574
SG	20	1836	13.03.2000	55	17.03.2000	1819	SG	43	3813	21.04.2009	79	27.04.2009	16 / 4989660
SG	21	4972	10.07.2000	136	14.07.2000	4826	SG	44	N 8846	17.07.2009	N 140	23.07.2009	18 / 5157378
SG	22	1665	05.03.2001	48	09.03.2001	1787	SG	45	10572	24.08.2009	166	28.08.2009	13 / 5220382
SG	23	2067	19.03.2001	58	23.03.2001	2175	SG	46	12084	02.10.2009	195	08.10.2009	14 / 5283258

In	Mo	Ca	Personal Data	Function	Signature
19			Geisser, Dr. Peter, von Gansingen, in St. Gallen	auditor	joint signature at two
19			Winkelmann, Dr. Ernst, von Siselen, in St. Gallen		joint signature at two
22			Ernst & Young AG, in Bern		
23			Müller, Hans-Martin, von Hundwil, in Engelburg (Gaiserwald)		joint signature at two
27			Funk, Felix, von Zürich, in Winterthur		joint signature at two
29			von Eisenhart Rothe, Dr. Barbara, von Basel und Ebnat-Kappel, in St. Gallen		joint signature at two
29			Huhn, Dr. Wolfgang, deutscher Staatsangehöriger, in Konstanz (D)		joint signature at two
30			Bauer, Roman, von Oberbüren, in Züberwangen (Zuzwil SG)		joint signature at two
30			Graf, Martin William, von Rebstein, in St. Gallen		joint signature at two
34			Weigerstorfer, Philippe, von Gettnau, in Bolltingen		joint signature at two
37			Kauflin, Franz, von Einsiedeln, in Balgach		joint signature at two
37			Michel, Siegfried, deutscher Staatsangehöriger, in Zug		joint signature at two
39			Hirsbrunner, Fritz, von Sumiswald, in Lutry	member of the board of directors	joint signature at two
39			Kneubühler, Dr. Jörg, von Luzern und Schötz, in Bern	member of the board of directors	joint signature at two
39			Bättig, Benno, von Willisau, in Kehrsatz		joint signature at two
39			Burckhardt, Dr. Susanna, österreichische Staatsangehörige, in Zürich		joint signature at two
39			Jornod, Etienne, von Travers, in Bern		joint signature at two
39			Pröschel, Michael, amerikanischer Staatsangehöriger, in Sauerlach (DE)		joint signature at two
39			Schmutz Bärmet, Ruth, von Eptingen, in Liebistorf (Gurmels)		joint signature at two
39			Springer, Dr. Christoph, von Oberrohrdorf, in Neftenbach		joint signature at two
40			Kirchner, Markus, von Wollerau, in Arbon		joint signature at two
41			Phillips, Helen, britische Staatsangehörige, in Shrewsbury (UK)		joint signature at two
42			van Alphen, Dr. Wenefridus Wilhelmus, niederländischer Staatsangehöriger, in Arlesheim		joint signature at two
42			Kronenberg, Dr. Oliver Philipp, von Riehen und Dagmarsellen, in Zollikon		joint signature at two
42			Mandt, Lawrence Dean, amerikanischer Staatsangehöriger, in Rüschlikon		joint signature at two
42			in Winterthur		joint signature at two
42			Derendingen, in Heiden		joint signature at two
42			Winterthur und Buchholterberg, in Stein		joint signature at two
42			Zürcher, Gianni Gerhart Gianni, von Lenzburg, in Mörschwil	president of the board of directors	joint signature at two
42			Zürich		joint signature at two
42			Brenets und Jouxten-Mézery,		joint signature at two
45			Gut, Stephan, von Utikon und Winterthur, in Hirzel		joint signature at two
45			Kaspar, Thomas, von Leutwil, in Wil SG		joint signature at two
45			Mori, Claudio, von Seuzach, in Seuzach		joint signature at two
45			Stöckli, Alexander, in Pätteln, in Therwil		joint signature at two
45			in Estavannens		joint signature at two
45			in La Conversion		joint signature at two

St. Gallen, 15.10.2008

Continuation on the following page

228
227
232

LEN
2



COMMERCIAL REGISTER OF CANTON ST. GALLEN

CH-320.3.033.350-1	Vifor (International) AG	St. Gallen	3
--------------------	--------------------------	------------	---

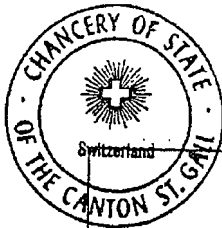
Valid inscriptions only

In	Mo	Ca	Personal Data	Function	Signature
45			Klement, Brigitte, deutsche Staatsangehörige, in Luzern		joint signature at two
45			Pauli, Barbara, deutsche Staatsangehörige, in Roggwil TG		joint signature at two
45			Tengler, Rita, von Buchs AG, in St. Gallen		joint signature at two
46			Martin, Nadine Katharina, luxemburgische Staatsangehörige, in Zollikon		joint signature at two

St. Gallen, 15.10.2009 15:07 HO

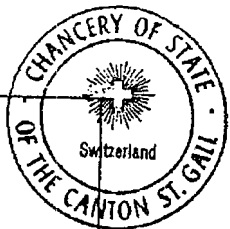
This extract from the cantonal Registry Office is not valid without the original authentication on the left. The extract contains all valid entries for the company in question. On special request it is also possible to provide an extract containing all entries, the valid and the deleted.

Auszug beglaubigt
15. Okt. 2009
Der Registerführer-Stellvertreter,
P. Nagel



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

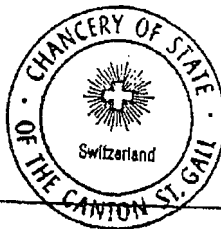


- Country: Swiss Confederation, Canton of St. Gall
Land: Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton St. Gallen
- This public document / Diese öffentliche Urkunde
- has been signed by Paul Nagel
ist unterschrieben von
- acting in the capacity of Registerführer-Stellvertreter
in ihrer/seiner Eigenschaft als
- bears the seal/stamp of Handelsregisteramt Kanton St. Gallen
Sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel der

Certified / Bestätigt

- at / in St. Gall
- by / durch Agatha Trütsch
legalizing officer of the Chancery of State of the Canton of St. Gall
Legalisationsbeamtin der Staatskanzlei des Kantons St. Gallen
- No. / Nr. 3100
- Seal/stamp
Siegel/Stempel

6. the / am 26.10.2009



10. Signature
Unterschrift

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 NOV. 2009
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 11.11/09d realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual VIFOR (INTERNATIONAL) AG, domiciliada en Rechenstrasse 37, 9001 St. Gallen, Suiza, nombra a CAVELIER ABOGADOS, una sociedad colectiva debidamente constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, con Matrícula Mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, de Bogotá, Colombia, como su representante en todos los asuntos de Propiedad Intelectual.

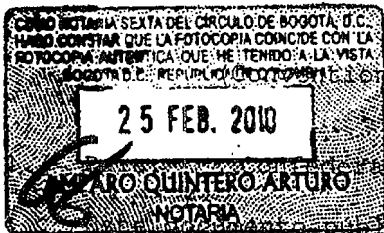
Dado y firmado el 19 de octubre de 2009 en St. Gallen, por Peter Geisser y Dr. Hans Martin Müller.

Firma Firma Ilegible Firma Ilegible

(RESPALDO)

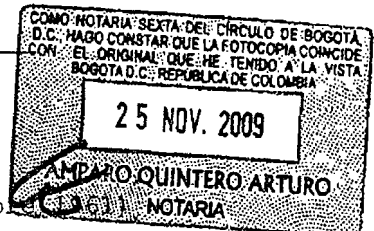
Autenticaciones notariales de cada una de las firmas anteriores expedidas por lic. iur. L.E.P. Kobler.

(RESPALDO)



APOSTILLA

de La Haye du 5 octob



ción Suiza, Canton de St. Gall

2. ha sido firmado por lic. iur L.E.P. Kobler

3. actuando en calidad de Rechtsanwältin

4. lleva el sello/estampilla de notario público

Certificado

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

5. En St. Gall

6. el 26.10.2009

7. por Agatha Trütsch

funcionario de legalizaciones de la Cancillería del Estado del
Cantón de St. Gall

8. No. Nr. 3101

9. Estampilla/Sello

10. Firma



Firma ilegible

REGISTRO COMERCIAL DEL CANTÓN DE ST. GALLEN

Número de Identificación	Estado Legal	Inscripción	Cancelado	Continuado	1
CH-320.3.033.350-1		16.09.1991		Del el	

CÓDIGO DE BARRAS Únicamente inscripciones vigentes

In	Ca	Nombre de la compañía	Ref	Sede Legal
7		Vifor (International) AG	1	St. Gallen
7		(Vifor(International)SA)(Vifor(International)Ltd.)(Vifor(International)Inc.)		

In	Ca	Capital Accionario	Pagado (Francos Suizos)	Acciones	Ref	Ca	Dirección de la
5		2'000'000.00	2'000'000.00	20'000 Namenaktien CHF 100.00			9014 St. Gallen

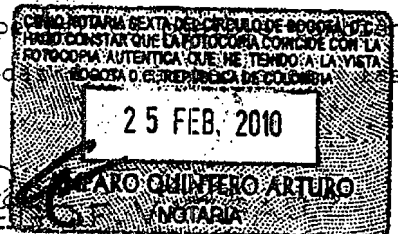
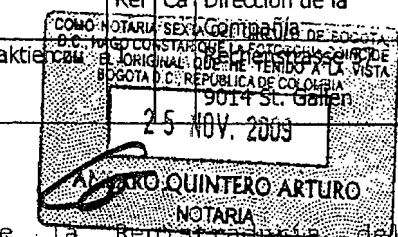
[...]

St. Gallen

Este extracto de la Registraduría del
Cantón no es válido sin la autenticación original en el costado
izquierdo. El extracto contiene todas las anotaciones vigentes para
la compañía en cuestión. Por petición especial se puede proporcionar un extracto que contenga todas las anotaciones
vigentes y las eliminadas.

15 Oct. 2009

Firma Ilegible



TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Canton de St. Gallen
Este documento público
2. ha sido firmado por Paul Nagel
3. actuando en calidad de Registerführer-Stellvertreter
4. lleva el sello/estampilla de Handelsregisteramt Kanton St. Gallen

Certificado

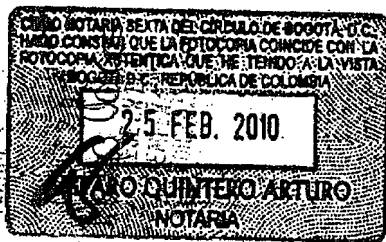
5. En St. Gall
6. el 26.10.2009
7. por Agatha Trütsch
funcionario de legalizaciones de la Cancillería del Estado del
Cantón de St. Gall
8. No. Nr. 3100
9. Estampilla/Sello
10. Firma

Firma ilegible

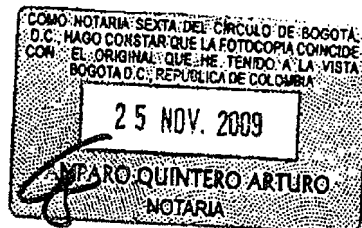


Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-101068\WPCL002H\COLO 14904-841-001-8



Diego F. Varela Z.
DIEGO F. VARELA Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



La presente traducción oficial No. 0132/09 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

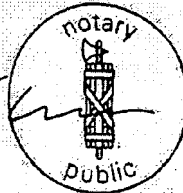
A continuación se traducen una certificación notarial y una Apostilla en alemán, que acompañan a un DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN.

Autenticación

Se da fe de la autenticidad de la firma de:

Apellido Geisser, Dr.
Nombre de pila Peter Otto
Fecha de nacimiento 10 de enero de 1945
Lugar de vecindario Gansingen
Residencia San Galo
Firma autenticada
el 22 de octubre de 2009
Abogada

lic. iur. L.E.P. Kobler
Abogada
Museumstrasse 35
9000 San Galo

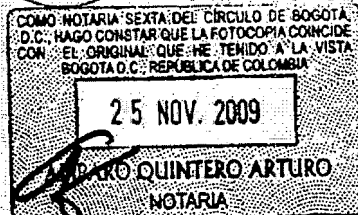
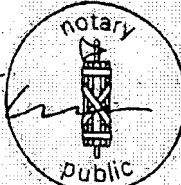


Autenticación

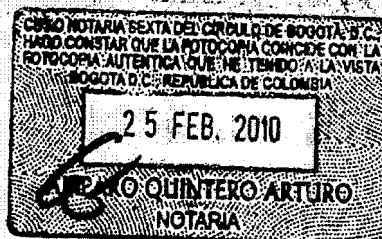
Se da fe de la autenticidad de la firma de:

Apellido Müller, Dr.
Nombre de pila Hans Martin
Fecha de nacimiento 30 de julio de 1962
Lugar de vecindario Hundwil
Residencia Engelburg
Firma autenticada
el 22 de octubre de 2009
Abogada

lic. iur. L.E.P. Kobler
Abogada
Museumstrasse 35
9000 San Galo



HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998





APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Swiss Confederation, Canton of St. Gall
País: Confederación Suiza, Cantón de St. Gallen

This public document / Este documento público

2. has been signed by / está firmado por la Ilc. Iur. L.E.P. Kobler

3. acting in the capacity of / en su calidad de Abogada

4. bears the seal/stamp of / lleva el sello del Notario Público

Certified / Certificado:

5. at / en San Galo 6. the / el 26 de octubre de 2009

7. by / por Agatha Trütsch

legalizing officer of the Chancery of State of the Canton of St. Gall
funcionario de legalizaciones de la Cancillería de Estado de San Galo

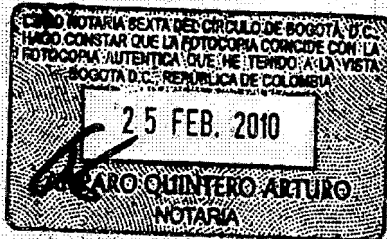
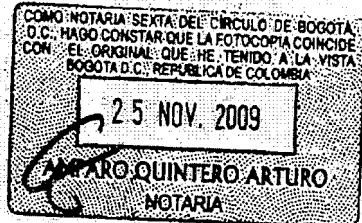
8. No. / bajo el No. 3101

9. Seal/Stamp / Sello/timbre

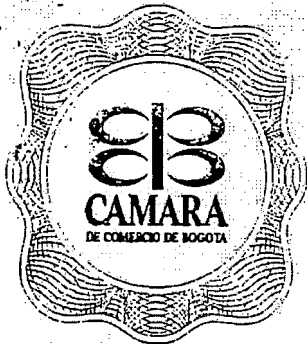


10. Signature / Firma

SELLO: CANCELLERÍA DE ESTADO * DEL CANTÓN DE SAN GALO *



HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTA FE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) . . .

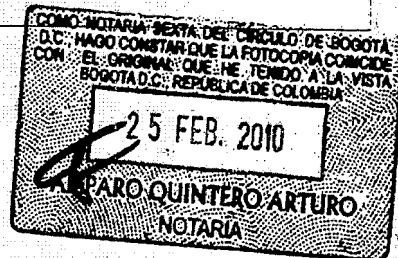
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0004818	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
			BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

PARO QUINTERO ARTURO SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

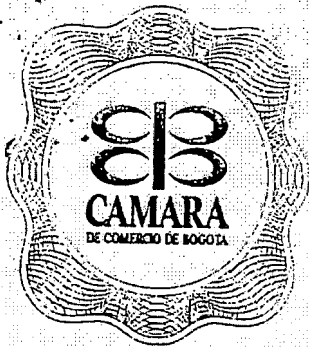
CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568



01

* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 0000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 0000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUARÉZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 0000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 0000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 0000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACIÓN LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACIÓN ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

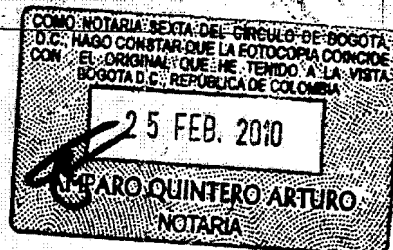
** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

IDENTIFICACION



GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425
QUE POR ESCRITURA PÚBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTÁ D.C. DEL
22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NÚMERO
00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y
DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO
SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES: A) LA DE
REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE
CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O
JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y
DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN
DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y
HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C)
CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO
CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA
SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS
PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y
REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS
INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO
MONTA EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180)
SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA
APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

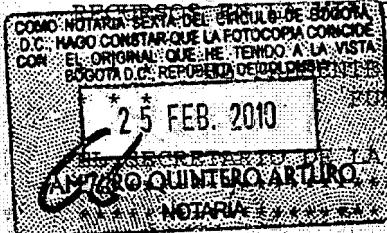
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29
DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NÚMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE
(RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL RINCON FANDINO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE
REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE
RECURSOS DE RECURSO DE HABERATIVA.



CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

CAMARA DE COMERCIO,



01



* 8 8 2 2 5 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

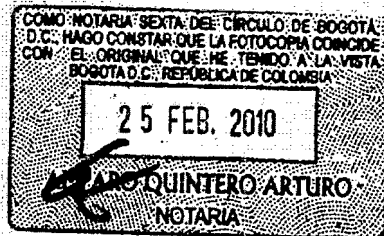
R027136832

PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



7 700004 339245

3



Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en consecuencia revoca la Escritura Pública No. Seis mil doscientos quince (6215) de Veinticinco (25) de noviembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. _____

HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO

"Se advirtió al otorgante de esta escritura de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total; en consecuencia, la notaría no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del otorgante y de la Notaría. En tal caso, estos deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial o por el actual titular del derecho y sufragados los gastos por los mismos (ARTICULO 35, DECRETO LEY 960 DE 1.970)". _____

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaría quien en esta forma lo autoriza. _____

DERECHOS NOTARIALES: \$ 85.720.00 / - - - - -

IVA: \$ 26.830.00 / - - - - -

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 / - - - - -

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 / - - - - -

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 / - - - - -

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700004-339252 / 7-700004-339245 / - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

4

EN BLANCO... EN BLANCO


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 BL

TEL. 3473611

DIRECCIÓN. Cr. 4a 72-35 BL

QUIEN OBRA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA
SOCIEDAD DENOMINADA CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO /
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

[illegible][illegible]

POSTED BY: [redacted] DATE: 11/11/2011

[illegible]
$$f(x) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{x} + \frac{1}{x^2} \right) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{1}{x} \right) \quad \text{for } x \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$$


238
240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0095938
		Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 11:52:35

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	493023252	18/09/2012	11.235.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162314-00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:43:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 241

242

COLO: 14904-841-010-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 18 de 2012 - 11:52:40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

237
240
241

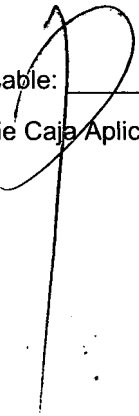
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0091219
		Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2012 - 16:36:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446243490	05/09/2012	12.844.300.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	86 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE MODELO DE UTILIDAD	330.000.00	330.000.00
				\$330.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
-**-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162314- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:43:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241 242

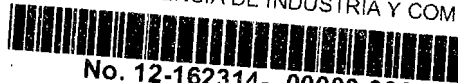
COLO: 14904-841-010-9.

241
242

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/295	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) VIFOR (INTERNATIONAL) AG	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 10157387.1	(32) Fecha 2010/03/23	(33) País EP
		(72) Inventor(es) THOMAS BARK Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	2012/10/23	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2011/09/29	
Fecha de presentación de la solicitud:	2011/03/22	N° publicación: WO 2011/117225 A1	
No. de solicitud PCT/EP2011/054315			
(54) Título: COMPUESTOS DEL COMPLEJO DE Fe(III) PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LOS SÍNTOMAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE HIERRO			

Resumen:

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



No. 12-162314- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:43:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 241 242

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐