(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2015-512436
(P2015-512436A)
(43)公表日　平成27年4月27日(2015.4.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 241/18	(2006.01)	C07D	241/18	CSP	4C076
A61P 7/06	(2006.01)	A61P	7/06		4C086
A61K 31/4965	(2006.01)	A61K	31/4965		
A61P 3/02	(2006.01)	A61P	3/02		
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	25/28		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 56 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-503874 (P2015-503874)
(86)(22)出願日　平成25年4月4日 (2013.4.4)
(85)翻訳文提出日　平成26年12月3日 (2014.12.3)
(86)国際出願番号　PCT/EP2013/057071
(87)国際公開番号　WO2013/150087
(87)国際公開日　平成25年10月10日 (2013.10.10)
(31)優先権主張番号　12163308.5
(32)優先日　平成24年4月5日 (2012.4.5)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

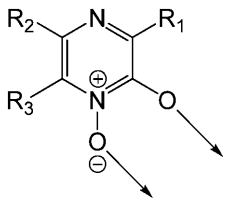
(71)出願人　509203050
ヴィフォール　（インターナショナル）
アクチェンゲゼルシャフト
Ｖｉｆｏｒ　（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）　ＡＧ
スイス連邦，ＣＨ－９００１　ザンクト・ガレン，レッヒェンシュトラーセ　３７
(74)代理人　100090251
弁理士　森田　憲一
(74)代理人　100139594
弁理士　山口　健次郎
(74)代理人　100185915
弁理士　長山　弘典
(74)代理人　100194973
弁理士　尾崎　祐朗

最終頁に続く

(54)【発明の名称】鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の治療及び予防のためのＦｅ（ＩＩＩ）錯体化合物

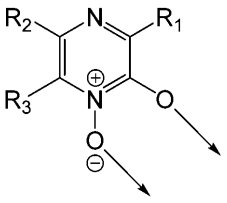
(57)【要約】
本発明は、薬剤として使用するための、とりわけ鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の治療及び／又は予防のための、鉄（ＩＩＩ）錯体化合物及びそれらを含有する医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血並びにそれらに付随する症状の治療及び予防に使用するための鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。
【請求項２】
下記式（Ｉ）：
【化１】



(I)

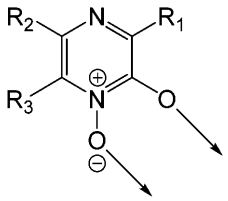
［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができ、そして以下：
－水素原子、
－ハロゲン原子、
－場合により置換されていることがあるアルキル基、
－場合により置換されていることがあるアルコキシ基、
－場合により置換されていることがあるアリール基、
－場合により置換されていることがあるアルコキシカルボニル基、及び
－場合により置換されていることがあるアミノカルボニル基、
からなる群から選択されるか、又は
R_2及びR_3はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、場合によりヘテロ原子１個又は２個以上を含んでいることができる、場合により置換されていることがある飽和又は不飽和の５員環又は６員環を形成する］
で表される配位子少なくとも１個を含有する、請求項１に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。
【請求項３】
下記式（Ｉ）：
【化２】



(I)

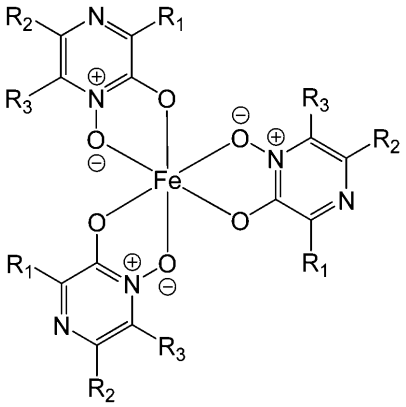
［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができ、そして以下：
－水素原子、
－場合により置換されていることがあるアルキル基、及び
－ハロゲン原子
からなる群から選択されるか、又は
R_2及びR_3はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、５員又は６員の炭素環式環を形成する］
で表される配位子少なくも１個を含有する、請求項１又は２に記載の使用のための鉄（ＩＩ）－錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。

【請求項４】
下記式（Ｉ）：
【化３】



(I)

［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができ、そして水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、場合によりアルコキシ基によって置換されていることができ、又は
R_2及びR_3は一緒になってプロピレン基（－CH_2－CH_2－CH_2－）、ブチレン基（－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－）、アザブチレン基若しくはオキサブチレン基を形成する］
で表される配位子少なくも１個を含有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。
【請求項５】
下記式：
【化４】



(II)

［上記式中、R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができ、そして上記の通りに定義される］
で表される、請求項１～４のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。
【請求項６】
固体形態である、請求項１～５のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物。
【請求項７】
薬剤として使用するための固体形態である、請求項１～５のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物。
【請求項８】
前記症状が：疲労、だるさ、集中力の欠如、認知能力の低下、正しい言葉を見出すことの困難性、健忘、不自然な蒼白、怒りっぽさ、心拍数の加速（頻脈）、舌のただれ又は腫れ、脾臓肥大、変わった食べ物への欲求（異食）、頭痛、食欲不振、易感染性の増大、抑うつ気分を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物。

【請求項９】
妊婦における鉄欠乏性貧血、子供及び青年における潜在的な鉄欠乏性貧血、胃腸異常によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、血液損失、例えば、（例えば、潰瘍、癌腫、痔、炎症性疾患、アセチルサリチル酸の摂取による）胃腸出血などによる鉄欠乏性貧血、月経によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、損傷によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、脱毛（スプルー）による鉄欠乏性貧血、とりわけ選択的に食事をする子供及び青年における、食事の鉄摂取減少による鉄欠乏性貧血、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる免疫不全、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる脳機能障害、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる下肢静止不能症候群、癌の場合の鉄欠乏性貧血、化学療法によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、炎症（ＡＩ）によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、うっ血性心不全（ＣＨＦ；うっ血性心不全）の場合の鉄欠乏性貧血、慢性腎不全ステージ３～５（ＣＫＤ３～５；慢性腎臓病ステージ３～５）の場合の鉄欠乏性貧血、慢性炎症（ＡＣＤ）によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、関節リウマチ（ＲＡ；関節リウマチ）の場合の鉄欠乏性貧血、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ；全身性エリテマトーデス）の場合の鉄欠乏性貧血及び炎症性腸疾患（ＩＢＤ；炎症性腸疾患）の場合の鉄欠乏性貧血の治療のための請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物。
【請求項１０】
前記鉄（ＩＩＩ）錯体化合物が経口投与される、請求項１～９のいずれか一項に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物。
【請求項１１】
腸溶コーティング形態又はｐＨ依存性コーティングを有する形態を含む、錠剤又はカプセル剤の形態で投与される、請求項１０に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物。
【請求項１２】
生理学的に適合性の担体又は賦形剤少なくとも１種を含有する医薬製剤の形態での投与のための請求項１０又は１１に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物。
【請求項１３】
請求項１～６又は１２のいずれか一項に定義された通りの鉄（ＩＩＩ）錯体化合物を、鉄代謝に作用するさらなる薬剤少なくとも１種と組み合わせて含有する組成物。

【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
序論：
本発明は、薬剤として使用するための、とりわけ鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の治療及び/又は予防のための、鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物及びそれらを含有する医薬組成物に関する。
【０００２】
背景：
鉄はほとんどすべての生物にとって必須の微量元素であり、とりわけ成長及び血液の形成に関連している。鉄代謝のバランスは、この場合に、主として老化した赤血球のヘモグロビンからの鉄回収及び食事性鉄の十二指腸吸収のレベルで調節される。放出された鉄は腸を介して、とりわけ特定の輸送系（ＤＭＴ－１、フェロポルチン、トランスフェリン、トランスフェリン受容体）を介して取り込まれ、血液循環内に移行され、そしてそれによって適切な組織及び器官に運ばれる。
【０００３】
人体において、元素鉄は酸素輸送、酸素取り込み、ミトコンドリア電子伝達などの細胞機能にとって、及び最終的にはエネルギー代謝全体にとって大変に重要である。
【０００４】
平均すると、人体は鉄４～５ｇを含んでおり、それは酵素中に、ヘモグロビン及びミオグロビン中に存在し、並びにフェリチン及びヘモシデリンの形態で貯蔵鉄又は蓄積鉄とし

て存在する。
【０００５】
この鉄の略半分である約２ｇは、赤血球のヘモグロビン中に結合したヘモ鉄として存在する。これらの赤血球は限られた寿命（７５～１５０日間）しか持たないので、新たな赤血球が絶えず形成されなければならず、また古い赤血球は除去されなければならない（毎秒２００万個を超える赤血球が形成されている）。この高い再生能力は老化した赤血球を貪食し、それらを溶解し、そしてこのようにして得られた鉄を鉄代謝に再利用するマクロファージによって達成される。赤血球生成に対して一日当たり必要とされる鉄の量約２５ｍｇはこのようにしてその主要部分が供給される。
【０００６】
成人の毎日の鉄必要量は０．５～１．５ｍｇ／日であり、幼児及び妊娠中の女性は２～５ｍｇ／日の鉄を必要とする。例えば、皮膚及び上皮細胞の剥離による、毎日の鉄損失は低い；鉄損失の増加は、例えば、女性の月経時の出血の間に生じる。一般に、血液損失は鉄レベルを有意に低下させることがあるが、それは血液２ｍＬ当たり鉄約１ｍｇが失われるからである。健康な成人では、正常な毎日約１ｍｇの鉄の損失は、通常、毎日の食物摂取によって置き換えられる。鉄レベルは吸収によって調節されるが、食物中に存在する鉄の吸収率は６～１２％である；鉄欠乏の場合、吸収率は２５％までとなる。吸収率は鉄の必要量及び鉄貯蔵の大きさに依存して生物によって調節される。その過程で、ヒト生物は二価及び三価鉄イオンの両方を利用する。通常、鉄（ＩＩＩ）化合物は充分に酸性のｐＨ値で胃において溶解され、このようにして吸収に利用可能となる。鉄の吸収は、上部小腸で粘膜細胞によって行われる。この過程で、最初に三価の非ヘム鉄が吸収のために腸細胞膜において、例えば、第二鉄還元酵素（膜結合十二指腸シトクロムｂ）によって、Ｆｅ（ＩＩ）に還元されるので、次いでそれは輸送タンパク質ＤＭＴ１（二価金属輸送体１）によって腸細胞中に輸送されることができる。対照的に、ヘム鉄は何らの変化もなしに細胞膜を通って腸細胞中に入る。腸細胞において、鉄は貯蔵鉄としてフェリチン中に貯蔵されるか、又は輸送タンパク質フェロポルチンによって血液中に排出される。ヘプシジンはこの過程で中心的な役割を果たすが、それはヘプシジンが鉄取り込みの最も重要な調節因子だからである。フェロポルチンによって血液中に輸送された二価鉄は、オキシダーゼ（セルロプラスミン、ヘファエスチン）によって三価鉄に変換され、次いでこの三価鉄はトランスフェリンによって生物中の関連する場所に輸送される（例えば、「Ｂａｌａｎｃｉｎｇ ａｃｔｓ：ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｉｒｏｎ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ」．Ｍ.Ｗ. Ｈｅｎｔｚｅ，Ｃｅｌｌ １１７，２００４，２８５－２９７参照）。
【０００７】
哺乳類生物は能動的に鉄を排出することができない。鉄代謝は、マクロファージ、肝細胞及び腸細胞からの鉄の細胞放出を介してヘプシジンによって実質的に制御される。
【０００８】
病的な場合、血清の鉄レベルの低下はヘモグロビンレベルの低下、赤血球産生の低下をもたらし、そしてこのようにして貧血をもたらす。
【０００９】
貧血の外部病徴として、疲労、蒼白並びに集中力の低下を挙げることができる。貧血の臨床症状として、低い血清鉄レベル（低鉄血症）、低いヘモグロビンレベル、低いヘマトクリットレベル並びに赤血球数の減少、網状赤血球の減少及び可溶性トランスフェリン受容体レベルの上昇を挙げることができる。
【００１０】
鉄欠乏症状又は鉄貧血は鉄を供給することによって治療される。この場合に、鉄置換は経口的に又は鉄の静脈内投与によって行われる。さらに、赤血球形成を促進するために、エリスロポエチン及び他の赤血球生成刺激物質も貧血の治療に用いられることができる。
【００１１】
貧血は、しばしば、栄養不良又は低鉄食又は鉄分の少ないアンバランスな栄養習慣まで

遡ることができる。さらに、貧血は、例えば、胃切除術又はクローン病などの疾患による、鉄吸収の低下又は不足が原因で起こる。さらに、鉄欠乏は、例えば、外傷、重度の月経出血又は献血などによる、血液損失の増大の結果として起こることができる。さらに、青年及び子供の成長期並びに妊婦において鉄の必要量が増加することが知られている。鉄欠乏は赤血球形成の低下をもたらすだけでなく、それによって生物の酸素供給不足にも至り、このことは、例えば、疲労、蒼白、集中力の低下などの上記した症状、及びとりわけ青年期に、認知発達への長期的な悪影響をもたらすことがあるので、非常に有効で良好な耐容性の治療がとりわけ注目される。

【００１２】

本発明に係るＦｅ（ＩＩＩ）錯体化合物を用いることによって、古典的な製剤である$FeSO_4$などのＦｅ（ＩＩ）鉄塩の酸化的ストレスによって引き起こされる副作用についての大きな潜在性を受容する必要なしに、経口適用によって鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血を有効に治療する可能性が存在する。従って、鉄欠乏状態の不充分な除去の理由となることが多い低コンプライアンスが回避される。

【００１３】

従来技術：

鉄欠乏状態の治療のための多数の鉄錯体が先行技術から公知である。

【００１４】

これらの錯体化合物の大変に大きな割合が高分子構造体からなる。これらの錯体化合物の大部分は鉄－多糖類錯体化合物である（国際公開第２００８１４５５５８６号、国際公開第２００７０６２５４６号、国際公開第２００４０４３７８６５号、米国特許出願公開第２００３２３６２２４号、ヨーロッパ特許第１５００８５号）。正確には、この範囲から市場で入手可能な薬剤がある（例えば、マルトファー（Maltofer）、ベノファー（Venofer）、フェリンジェクト（Ferinject）、デックスフェラム（Dexferrum）、フェルモキシトール（Ferumoxytol））。

【００１５】

高分子錯体化合物の群の別の大きな部分は、鉄－ペプチド錯体化合物からなる（中国特許第１０１４８１４０４号、ヨーロッパ特許第９３９０８３号、特開平０２－０８３４００）。

【００１６】

構造的にヘモグロビン、クロロフィル、クルクミン及びヘパリンなどの巨大分子に由来する、文献に記載されたＦｅ錯体化合物も存在する（米国特許第４７４６７０号、中国特許第１６８７０８９号、Ｂｉｏｍｅｔａｌｓ，２００９，２２，７０１－７１０）。

【００１７】

さらに、低分子Ｆｅ錯体化合物も文献に記載されている。多数のこれらのＦｅ錯体化合物は配位子としてカルボン酸及びアミノ酸を含む。この場合に、配位子としてアスパラギン酸塩（米国特許出願公開第２００９０３５３８５号）及びクエン酸塩（ヨーロッパ特許第３０８３６２号）に焦点が当てられている。配位子として誘導体化フェニルアラニン基を含むＦｅ錯体化合物もこれに関連して記載されている（スペイン国特許第２０４４７７７号）。

【００１８】

ヒドロキシピロン及びヒドロキシピリドンＦｅ錯体化合物も文献に記載されている（ヨーロッパ特許第１５９１９４号、ヨーロッパ特許第１３８４２０号、ヨーロッパ特許第１０７４５８号、ヨーロッパ特許第１２０６７０号）。相応する５環系のヒドロキシフラノンＦｅ錯体化合物もそれに関連して記載されている（国際公開第２００６０３７４４９号）。しかしながら、とりわけ、ヒドロキシピリドンＦｅ錯体化合物は比較的低い水溶性を有しており、このことはそれらをとりわけ経口投与に不向きにしている。さらに、ヒドロキシピリドンＦｅ錯体化合物は鉄利用が比較的低い。

【００１９】

ＩＮＴＥＲＮＡＴＩＯＮＡＬ ＪＯＵＲＮＡＬ ＦＯＲ ＶＩＴＡＭＩＮ ＡＮＤ ＮＵＴ

ＲＩＴＩＯＮ ＲＥＳＥＡＲＣＨ,７７（１），１３－２１ ＣＯＤＥＮ:ＩＪＶＮＡＰ;ＩＳＳＮ:０３００－９８３１，２００７は、鉄欠乏疾患の治療での使用にフェリクリシン（Ferrichrysine）を記載している。

【００２０】

さらに、鉄－シクロペンタジエニル錯体化合物も文献に記載されている（英国特許第８４２６３７号）。

【００２１】

さらに、１－ヒドロキシ－２（１Ｈ）－ピラジノン（ＨＯＰＲ－Ｈ）及び１－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－２（１Ｈ）－ピラジノン（ＨＯＰＲ－Ｍｅ）が記載されている（Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．，６６，８４１－８４１（１９９３）；「Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｏｎ Ｈｅｔｅｒｏａｔｏｍ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，Ｖｏｌ.１８，１９９８，８７－１１８頁及びＴＥＴＲＡＨＥＤＲＯＮ，ＥＬＳＥＶＩＥＲ ＳＣＩＥＮＣＥ ＰＵＢＬＩＳＨＥＲＳ，ＡＭＳＴＥＲＤＡＭ，ＮＬ，Ｖｏｌ.５１，Ｎｏ．４７，Ｎｏｖｅｍｂｅｒ ２０，１９９５（１９９５－１１－２０），１２９９５－１３００２頁、同じ著者ら、も参照されたい）。後者の化合物に対し、水溶液中で種々のｐＨ条件において鉄（ＩＩＩ）との３：１モル混合物のＵＶ－可視スペクトルが示される。実験から、鉄（ＩＩＩ）との３：１－錯体の形成が結論される。ピリミジノンンとは対照的に、ピラジノン－錯体化合物の可能な構造は何ら示されない。水溶液中３：１混合物からの鉄錯体化合物の単離は行われなかった。従って、固体の鉄錯体化合物は何ら単離されず又は開示されなかった。さらに、鉄錯体化合物は、とりわけ鉄欠乏症状の治療などのための、薬剤として提案されていない。同じ著者らは、サラセミアなどの鉄過剰状態の治療のための鉄イオン封鎖剤として六座１－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラジン－２－オン化合物の使用だけを示唆している（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９７，６２，３６１８－３６２４）。本発明に係る鉄錯体化合物の投与による鉄欠乏性貧血の治療のように、サラセミアの治療のために身体にヒドロキシ－ピリミジノン化合物又はヒドロキシ－ピラジン化合物を投与することによって、鉄を除去することができる（すなわち、鉄は供給されることはない）。

【００２２】

Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９８５，１０７，６５４０－６５４６は、配位子としての四座１－ヒドロキシ－１Ｈ－ピリジン－２－オン化合物及びそれを用いた二核性鉄錯体化合物を記載している。鉄イオン封鎖のために配位子を用いる可能性も言及されている。同様に、Ｉｎｏｒｇａｎｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，１３５（１９８７）１４５－１５０は、鉄をマスキングする剤としての１－ヒドロキシ－１Ｈ－ピリジン－２－オンの使用を開示している。

【００２３】

ＮＡＴＵＲＡＬ ＰＲＯＤＵＣＴ ＣＯＭＭＵＮＩＣＡＴＩＯＮＳ；２０１１，６（８），１１３７－１１４０及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｇｒｉｃｕｌｔｕｒａｌ ａｎｄ Ｆｏｏｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊａｎｕａｒｙ １，１９８１（１９８１－０１－０１），７８５－７８７頁は、ネオアスペルギリン酸（Neoaspergillinsaeure）の鉄（ＩＩＩ）－錯体を記載しており、最初に挙げた出版物は概してその抗菌活性にも言及している。Ｃｈｅｍｉｃａｌ ＆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ，Ｊａｎｕａｒｙ １，１９７８（１９７８－０１－０１），１３２０－１３２２頁は、構造的に同様な鉄錯体化合物を記載している。かかる鉄錯体の、とりわけ鉄欠乏性貧血の治療などにおける、薬剤としての使用は言及されていない。

【００２４】

Ｃｈｅｍｉｃａｌ ＆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ，Ｊａｎｕａｒｙ １，１９９４（１９９４－０１－０１），２７７－２７９頁、Ｃｈｅｍｉｃａｌ ＆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ，Ｊａｎｕａｒｙ １，１９８１（１９８１－０１－０１），１５１０－１５１７頁及びＨＥＴＥＲＯＣＹＣＬＥＳ，ＥＬＳＥＶＩＥＲ ＳＣＩＥＮＣＥ ＰＵＢＬＩＳＨＥＲＳ Ｂ．Ｖ．ＡＭＳＴＥＲＤＡＭ，ＮＬ，Ｖｏｌ．３５，Ｎｏ．２，Ｊａｎｕａｒｙ １，１９９３（１９９３－０１－０１），１

２７９－１２８７頁は、アスペルギルス株の代謝産物としてアステクロム（Astechrome）及びその単離を記載している。かかる鉄錯体の、とりわけ鉄欠乏性貧血の治療などにおける、薬剤としての使用は言及されていない。

【００２５】

鉄塩（例えば、硫酸鉄（ＩＩ）、フマル酸鉄（ＩＩ）、塩化鉄（ＩＩＩ）、アスパラギン酸鉄（ＩＩ）、コハク酸鉄（ＩＩ））は、鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の治療のための別の重要な成分である。

【００２６】

これらの鉄塩は、一つには、悪心、嘔吐、下痢及びまた便秘及び痙攣の形態において非常に不適合（５０％まで）であるということで、大変に問題がある。さらに、反応性酸素種（ＲＯＳ）の形成（とりわけ、フェントン反応）を触媒する遊離の鉄（ＩＩ）イオンがこれらの鉄（ＩＩ）塩の使用の間に生じる。これらのＲＯＳは、細胞、組織及び器官における広範囲な影響を及ぼす、ＤＮＡ、脂質、タンパク質及び炭水化物への損傷を引き起こす。この問題の錯体は公知であり、文献において、高い不適合性の原因と広くみなされ、酸化性ストレスと称されている。

【００２７】

従って、鉄（ＩＩＩ）－１－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラジン－２－オン又はピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物はそれぞれ、従来技術において今まで、薬剤としても、とりわけ鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の治療及び/又は予防における使用に対しても記載されてこなかった。

【００２８】

目的：

本発明の目的は、鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の好ましくは経口的処理としての有効な治療に使用されることができる新規な治療的に有効な化合物を開発することにある。この場合、これらの鉄錯体は古典的に使用される鉄（ＩＩ）塩よりも有意に少ない副作用を示すことが必要であると認められた。さらに、これらの鉄錯体は、公知の高分子鉄錯体化合物と対照的に、可能な場合、規定の構造（化学量論）を有しかつ単純な合成方法によって調製できることが必要であると認められた。さらに、これらの化合物は、経口投与において高い鉄利用率をもたらすべきであるが、これは良好な水溶性によって支えられる。最後に、鉄錯体化合物は極めて低い毒性を有していなければならず、それゆえに非常に高い用量で投与されることができる。この目標は、新規な鉄（ＩＩＩ）錯体化合物の開発によって達成された。

【００２９】

さらに、この新規な鉄錯体は、それらが膜を介して腸細胞中に直接に取り込まれこのようにしてフェリチン又はトランスフェリンに直接それらの錯体結合鉄を放出し又は無傷の錯体として直接に血流に達するように設計されることが必要であると認められた。これらの新規な錯体は、その特性のゆえに、高濃度の遊離の鉄イオンを実質的に発生させないことが必要であると認められた。最終的に副作用が生じる原因となるＲＯＳの発生をもたらすのは正確には遊離の鉄イオンである。

【００３０】

これらの要件を満たすことができるように、本発明者らは、大きすぎない分子量、中程度の親油性（Lipophilie）及び最適の錯体安定性を有する新規のＦｅ（ＩＩＩ）錯体化合物を開発した。

【００３１】

発明の説明：

本発明者らは、意外にも、ピラジン－２－オール１－オキシド配位子を有するＦｅ（ＩＩ）錯体化合物が上記要件にとりわけ適していることを見出した。これらのＦｅ錯体化合物が高い鉄取り込みを示し、それによって鉄欠乏性貧血の治療に速やかな治療的成功が達成され得ることを示すことができた。とりわけ、鉄塩と比較すると、本発明に係る錯体化合物はより迅速でより高い利用状態を示した。さらに、これらの新規な系は、古典的に

用いられる鉄塩より副作用を有意に低下させたが、それはこの場合に遊離の鉄イオンの顕著な発生がないからである。本発明に係る錯体化合物はほとんど何らの酸化的ストレスも示さないが、それはフリーラジカルの形成がないからである。このように、これらの錯体化合物の場合には、従来技術から公知であるＦｅ塩の場合よりも生じる副作用が有意に少ない。錯体化合物は種々のｐＨ値範囲で良好な安定性及び同等に良好な可溶性を示す。さらに、鉄錯体化合物は非常に低い毒性を有しているので副作用なしに高用量で投与されることができる。最後に、錯体化合物は適切に調製されることができ、とりわけ経口投与のための、薬剤の形成に最適に適している。

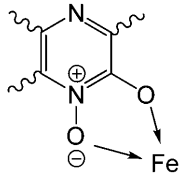
【００３２】

従って、本発明の主題は、薬剤として使用するための鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩、又は人体の治療的処理方法に使用するための等価物（gleichbedeutend）の、それぞれである。

【００３３】

本発明に従って用いられる鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物は、とりわけ、以下の構造要素：

【化１】



［上記式中、

はそれぞれ自由原子価を飽和する配位子の置換基であり、そして矢印はそれぞれ鉄原子への配位結合を表す］

を含む、かかる化合物を包含する。

【００３４】

本発明に係る以下の用語：

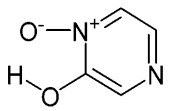
－「ピラジン－２－オール－１－オキシド」

－「ピラジン－２－オール－１－オキシド化合物」又は

－「ピラジン－２－オール－１－オキシド－」配位子

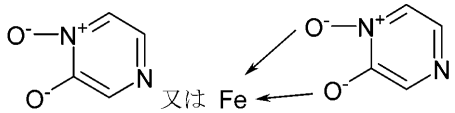
は、対応する鉄（ＩＩＩ）錯体化合物中に存在する、対応するヒドロキシ出発化合物：

【化２】



並びに対応する脱プロトン化配位子：

【化３】

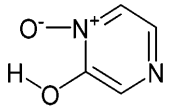


をそれぞれ包含する。

【００３５】

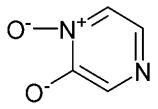
さらに、本発明によれば、上記用語は、それぞれの基本的骨格：

【化４】



又は基礎となるヒドロキシ化合物を脱プロトン化することによって生じる配位子化合物：

【化５】



をそれぞれ含むだけでなく、ピラジン環上の１個又は２個以上の水素原子の他の置換基による置換から生じる、ピラジン環上で置換されたそれらの代理物（Vertreter）も同様に含む。従って、本発明に関連して、上記用語は「ピラジン－２－オール－１－オキシド」化合物及びピラジン環上で置換されたそれらの代理物を含む脱プロトン化配位子を指す。

【００３６】

形式的には、本発明に係る（脱プロトン化）ピラジン－２－オール－１－オキシド配位子は負電荷を担持する。このことは、鉄原子１個当たり配位子３個の場合に、鉄原子が形式上酸化状態＋３を有することを意味する。示された式は１つの可能なメソメリー式だけを表していること及び幾つかのメソメリー式が存在すること、及び以下で模式的に示されるように、配位子中又は鉄錯体化合物中の電子の非局在化がそれぞれ存在することができることは当業者に明白である。

【００３７】

本発明に係る鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物において、鉄原子の配位数は一般に６であるが、配位する原子は一般に８面体状に配置される。

【００３８】

さらに、１個又は２個以上（例えば、２個、３個又は４個）の鉄原子が存在する単核又は多核の鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物も本発明に従って包含される。

【００３９】

一般に、鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物中に、鉄原子１～４個及び配位子２～１０個が存在することができる。少なくとも１個の好ましくは三座の、好ましくは二座のピラジン－２－オール－１－オキシド配位子を有する単核の鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物が好ましい。１個の中心鉄原子及び３個のピラジン－２－オール－１－オキシド配位子を有する単核の鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物がとりわけ好ましい。

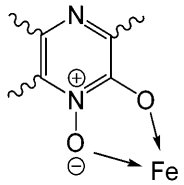
【００４０】

本発明の鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物は一般に中性形態で存在する。しかしながら、錯体が、とりわけ、薬理学的に適合性で実質的に非配位性のアニオン（例えば、とりわけ、ハロゲン化物、例えば、塩化物等）又はカチオン（例えば、とりわけ、アルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオン）によって相殺される正電荷又は負電荷を有する、鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物の塩類も含まれる。

【００４１】

本発明に係る鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物は、とりわけ、下記式：

【化６】



［上記式中、

はそれぞれ配位子の自由原子価を飽和する置換基であり、配位子は上記に示されるように、１個の鉄原子に又は架橋の意味で２個の異なる鉄原子にさえ結合することができる］

で表される二座ピラジン－２－オール－１－オキシド配位子少なくとも１個を含む錯体化

合物を包含する。

【００４２】

同じであるか又は異なっていることができる、好ましくは二座ピラジン－２－オール－１－オキシド配位子だけを含む鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物が好ましい。さらに、同じピラジン－２－オール－１－オキシド配位子だけを含む鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物がとりわけ好ましく、トリス（ピラジン－２－オール－１－オキシド）鉄（ＩＩＩ）化合物がとりわけ大変に好ましい。

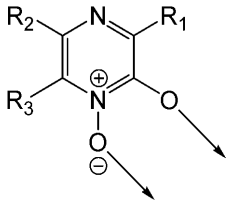
【００４３】

好ましくは、本発明の鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物の分子量は１０００ｇ／モル未満であり、より好ましくは８００ｇ／モル未満である（それぞれ構造式から決定）。

【００４４】

とりわけ好ましい実施形態において、本発明に係る鉄（ＩＩＩ）錯体化合物は、下記式（Ｉ）：

【化７】



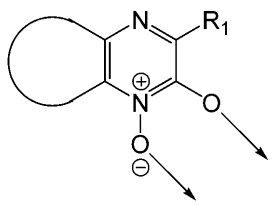
(I)

［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができ、そして以下：
－水素原子、
－場合により置換されていることがあるアルキル基、
－ハロゲン原子、
－場合により置換されていることがあるアルコキシ基、
－場合により置換されていることがあるアリール基、
－場合により置換されていることがあるアルコキシカルボニル基、及び
－場合により置換されていることがあるアミノカルボニル基、
からなる群から選択され、又は
R_2及びR_3はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、場合によりヘテロ原子１個又は２個以上を含んでいることができる、場合により置換されていることがある飽和又は不飽和の５員環又は６員環を形成する］
で表される、同じ又は異なった、好ましくは同じ配位子又はその薬剤学的に許容することのできる塩少なくとも１個、好ましくは３個を含有する。

【００４５】

置換基R_2及びR_3の上記の環形成は模式的に下記式：

【化８】

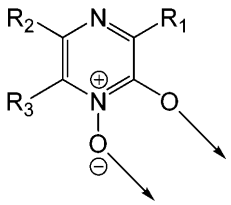


で示される。

【００４６】

上記式中、R_1は前記意味の一つを有していることができる。

【００４７】
本発明の好ましい実施形態は、下記式（Ｉ）：
【化９】



(I)

［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができ、そして以下：
－水素原子、及び
－場合により置換されていることがあるアルキル基
からなる群から選択される］
で表される配位子少なくも１個を含有するこれらの鉄（ＩＩＩ）錯体化合物に関する。
【００４８】
本発明の全体的関係の中で、とりわけ置換基R_1～R_3の、場合により置換されていることがあるアルキル基として、好ましくは、以下：
炭素原子１～８個、好ましくは１～６個を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素原子３～８個、好ましくは５又は６個を有するシクロアルキル基、又はシクロアルキル基で置換されている、炭素原子１～４個を有するアルキル基、ここでこれらのアルキル基は場合により置換されていることができる、
を挙げることができる。
【００４９】
上記アルキル基は、非置換であるか又は、好ましくは置換基１～３個で、置換されていることができる。アルキル基のこれらの置換基は、好ましくは、以下：ヒドロキシ基、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるアリール基、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるヘテロアリール基、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるアルコキシ基、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるアルコキシカルボニル基、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるアシル基、とりわけ下記に定義される通りの、ハロゲン原子、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるアミノ基、とりわけ下記に定義される通りの、場合により置換されていることがあるアミノカルボニル基、及びシアノ基、からなる群から選択される。
【００５０】
ハロゲン原子は本明細書中でかつ本発明の関係の中で、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を含み、好ましくはフッ素原子又は塩素原子を含む。
【００５１】
上記に定義されたアルキル基において、場合により、炭素原子１個又は２個以上、より好ましくは１～３個は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含むヘテロ類縁基（heteroanaloge Gruppen）でさらに置換されていることができる。このことは、とりわけ、アルキル基中の、例えば、メチレン基（－CH_2－）１個又は２個以上、好ましくは１～３個、さらにより好ましくは１個が－ＮＨ－基、－NR_4－基、－Ｏ－基、－Ｓ－基［式中、R_4は上記定義した通りの場合により置換されていることがあるアルキル基、好ましくは、１～３個の置換基、例えば、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基等で置換されていることがあるアルキル基、置換されたC_1～C_6アルキル基、例えば、メチル基又はエチル基等である］によって置換されていることができることを意味する。
【００５２】

炭素原子１～８個を有するアルキル残基の例として以下を挙げることができる：メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ｓｅｃ－ペンチル基、ｔ－ペンチル基、２－メチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、４－メチルペンチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、３－エチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、ｎ－ヘプチル基、１－メチルヘキシル基、２－メチルヘキシル基、３－メチルヘキシル基、４－メチルヘキシル基、５－メチルヘキシル基、１－エチルペンチル基、２－エチルペンチル基、３－エチルペンチル基、４－エチルペンチル基、１，１－ジメチルペンチル基、２，２－ジメチルペンチル基、３，３－ジメチルペンチル基、４，４－ジメチルペンチル基、１－プロピルブチル基、ｎ－オクチル基、１－メチルヘプチル基、２－メチルヘプチル基、３－メチルヘプチル基、４－メチルヘプチル基、５－メチルヘプチル基、６－メチルヘプチル基、１－エチルヘキシル基、２－エチルヘキシル基、３－エチルヘキシル基、４－エチルヘキシル基、５－エチルヘキシル基、１，１－ジメチルヘキシル基、２，２－ジメチルヘキシル基、３，３－ジメチルヘキシル基、４，４－ジメチルヘキシル基、５，５－ジメチルヘキシル基、１－プロピルペンチル基、２－プロピルペンチル基等。炭素原子１～６個を有するものが好ましい。メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｓｅｃ－ブチル基及びｎ－ブチル基が最も好ましい。

【００５３】

１個又は２個以上のヘテロ類縁基、例えば、－Ｏ－基、－Ｓ－基、－ＮＨ－基又は－Ｎ（$Ｒ_4$）－基等による置換によって生成されるアルキル基の例は、好ましくは、メチレン基（$－ＣＨ_2－$）１個又は２個以上が－Ｏ－基により置換されてエーテル基を形成するかかる基、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、２－メトキシエチル基等である。従って、アルキル基の定義には、例えば、メチレン基を－Ｏ－基で置換することによって上記アルキル基から生成される、以下で定義される通りのアルコキシアルキル基も含まれる。本発明によれば、アルコキシ基がアルキル基の置換基としてさらに許容される場合、幾つかのエーテル基もこのようにして形成されることができる（例えば、$－ＣＨ_2－Ｏ－ＣＨ_2－ＯＣＨ_3$－基）。このように、本発明によれば、アルキル基の定義によってポリエーテル基も包含される。

【００５４】

炭素原子３～８個を有するシクロアルキル基として、好ましくは、以下を挙げることができる：シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等。シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が好ましい。シクロアルキル基は好ましくは、１個又は２個の置換基、例えば、ヒドロキシル基又は$Ｃ_1－Ｃ_6$アルコキシカルボニル基等で場合により置換されていることができる。

【００５５】

場合により置換されていることがあるアルキル基の定義は、上記シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基又はシクロヘキシルメチル基等によって置換されたアルキル基も包含する。

【００５６】

本発明に係る複素環式アルキル基は、好ましくは、シクロアルキル基からヘテロ類縁基によってメチレンを置換することによって形成されたものであり、その例として、例えば、炭素原子又は窒素原子を介して結合されていることができ、及び好ましくは、１～３個、好ましくは２個のヘテロ原子、とりわけＯ原子、Ｎ原子を有していることができる、飽和の５員又は６員複素環式残基、例えば、テトラヒドロフリル基、アゼチジン－１－イル基、置換されたアゼチジニル基、例えば、３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル基、ピロリジニル基、例えば、ピロリジン－１－イル基、置換されたピロリジニル基、例えば、３－ヒドロキシピロリジン－１－イル基、２－ヒドロキシピロリジン－１－イル基、２－メ

トキシカルボニルピロリジン－１－イル基、２－エトキシカルボニルピロリジン－１－イル基、２－メトキシピロリジン－１－イル基、２－エトキシピロリジン－１－イル基、３－メトキシカルボニルピロリジン－１－イル基、３－エトキシカルボニルピロリジン－１－イル基、３－メトキシピロリジン－１－イル基、３－エトキシピロリジン－１－イル基、ピペリジニル基、例えば、ピペリジン－１－イル基、ピペリジン－４－イル基、置換されたピペリジニル基、例えば、４－メチル－１－ピペリジル基、４－ヒドロキシ－１－ピペリジル基、４－メトキシ－１－ピペリジル基、４－エトキシ－１－ピペリジル基、４－メトキシカルボニル－１－ピペリジル基、４－エトキシカルボニル－１－ピペリジル基、４－カルボキシ－１－ピペリジル基、４－アセチル－１－ピペリジル基、４－ホルミル－１－ピペリジル基、１－メチル－４－ピペリジル基、４－ヒドロキシ－２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジル基、４－（ジメチルアミノ）－１－ピペリジル基、４－（ジエチルアミノ）－１－ピペリジル基、４－アミノ－１－ピペリジル基、２－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル基、３－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル基、４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル基、２－ヒドロキシ－１－ピペリジル基、３－ヒドロキシ－１－ピペリジル基、４－ヒドロキシ－１－ピペリジル基、モルホリン－４－イル基、置換されたモルホリニル基、例えば、２，６－ジメチルモルホリン－４－イル基、ピペラジニル基、例えば、ピペラジン－１－イル基、置換されたピペラジニル基、例えば、４－メチルピペラジン－１－イル基、４－エチルピペラジン－１－イル基、４－エトキシカルボニルピペラジン－１－イル基、４－メトキシカルボニルピペラジン－１－イル基、又はテトラヒドロピラニル基、例えば、テトラヒドロピラン－４－イル基、及び場合により芳香環と縮合されていることができ、及び、場合により、例えば、１～２個の置換基、例えば、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基等で置換されていることができる、飽和の５員又は６員複素環式残基を挙げることができる。従って、場合により置換されていることがあるアルキル基の定義には、上記定義された複素環によって置換されたアルキル基、例えば、３－（１－ピペリジル）プロピル基、３－ピロリジン－１－イルプロピル基、３－モルホリノプロピル基、２－モルホリノエチル基、２－テトラヒドロピラン－４－イルエチル基、３－テトラヒドロピラン－４－イルプロピル基、３－（アゼチジン－１－イル）プロピル基等も含まれる。

【００５７】

炭素原子１～８個、好ましくは１～６個を有し及びハロゲン原子で置換された直鎖又は分枝鎖のアルキル基の例として、とりわけ、以下を挙げることができる：

フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、１－フルオロエチル基、１－クロロエチル基、１－ブロモエチル基、２－フルオロエチル基、２－クロロエチル基、２－ブロモエチル基、１，２－ジフルオロエチル基、１，２－ジクロロエチル基、１，２－ジブロモエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、１－フルオロプロピル基、１－クロロプロピル基、１－ブロモプロピル基、２－フルオロプロピル基、２－クロロプロピル基、２－ブロモプロピル基、３－フルオロプロピル基、３－クロロプロピル基、３－ブロモプロピル基、１，２－ジフルオロプロピル基、１，２－ジクロロプロピル基、１，２－ジブロモプロピル基、２，３－ジフルオロプロピル基、２，３－ジクロロプロピル基、２，３－ジブロモプロピル基、３，３，３－トリフルオロプロピル基、２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル基、２－フルオロブチル基、２－クロロブチル基、２－ブロモブチル基、４－フルオロブチル基、４－クロロブチル基、４－ブロモブチル基、４，４，４－トリフルオロブチル基、２，２，３，３，４，４，４－ヘプタフルオロブチル基、ペルフルオロブチル基、２－フルオロペンチル基、２－クロロペンチル基、２－ブロモペンチル基、５－フルオロペンチル基、５－クロロペンチル基、５－ブロモペンチル基、ペルフルオロペンチル基、２－フルオロヘキシル基、２－クロロヘキシル基、２－ブロモヘキシル基、６－フルオロヘキシル基、６－クロロヘキシル基、６－ブロモヘキシル基、ペルフルオロヘキシル基、２－フルオロヘプチル基、２－クロロヘプチル基、２－ブロモヘプチル基、７－フルオ

ロヘプチル基、７－クロロヘプチル基、７－ブロモヘプチル基、ペルフルオロヘプチル基等。

【００５８】

ヒドロキシ基で置換されたアルキル基の例として、ヒドロキシ残基１～３個を有する上記アルキル残基、例えば、ヒドロキシメチル基、２－ヒドロキシエチル基、３－ヒドロキシプロピル基、４－ヒドロキシブチル基、５－ヒドロキシペンチル基、６－ヒドロキシヘキシル基等を挙げることができる。

【００５９】

場合により置換されていることがあるアリール基は、好ましくは、本発明によれば、炭素原子６～１４個を有する芳香族炭化水素残基（芳香族環系中にヘテロ原子を有しない）、例えば：フェニル基、ナフチル基、フェナントレニル基及びアントラセニル基を含む。前記芳香族基は非置換であるか又は置換されていることができる。置換の場合、それらは、上記又は下記で説明されるようにそれぞれの場合において、好ましくは、１個又は２個以上の、好ましくは、１個又は２個の置換基、とりわけ、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基を有する。好ましい芳香族基はフェニル基である。芳香族基で置換された好ましいアルキル基（アリールアルキル基）はベンジル基である。

【００６０】

本発明に係る、場合により置換されていることがあるアリール基として、さらに、場合により置換されていることがあるヘテロアリール基、すなわち、複素芳香族基、例えば：ピリジル基、ピリジル－Ｎ－オキシド基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基又はイソオキサゾリル基、インドリジニル基、インドリル基、ベンゾ［ｂ］チエニル基、ベンゾ［ｂ］フリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナルチリジニル基、キナゾリニル基等を挙げることができる。５員又は６員の芳香族複素環式基、例えば、ピリジル基、ピリジル－Ｎ－オキシド基、ピリミジル基、ピリダジニル基、フリル基及びチエニル基が好ましい。前記複素芳香族基は非置換であるか又は置換されていることができる。置換の場合、それらは、上記又は下記で説明されるようにそれぞれの場合において、好ましくは、１個又は２個以上の、好ましくは、１個又は２個の置換基、とりわけ、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基を有する。複素芳香族基で置換されたアルキル基（ヘタリールアルキル基）の好ましい例は、それぞれの場合に複素芳香族基で置換された、メチル基、エチル基、又はプロピル基、例えば、チエニルメチル基、ピリジルメチル基等である。

【００６１】

場合により置換されていることがあるアルコキシ（ＲＯ－）基は、形式的には、上記した場合により置換されていることがあるアルキル残基から酸素原子を付加することによって誘導されるが、本発明に関連して、例えば、炭素原子６個までを有する直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、ｉ－プロピルオキシ基、ｎ－ブチルオキシ基、ｉ－ブチルオキシ基、ｓｅｃ－ブチルオキシ基、ｔ－ブチルオキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、ｉ－ペンチルオキシ基、ｓｅｃ－ペンチルオキシ基、ｔ－ペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、ｉ－ヘキシルオキシ基、ｔ－ヘキシルオキシ基、ｓｅｃ－ヘキシルオキシ基、２－メチルペンチルオキシ基、３－メチルペンチルオキシ基、１－エチルブチルオキシ基、２－エチルブチルオキシ基、１，１－ジメチルブチルオキシ基、２，２－ジメチルブチルオキシ基、３，３－ジメチルブチルオキシ基、１－エチル－１－メチルプロピルオキシ基等を包含する。メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、ｉ－プロピルオキシ基、ｎ－ブチルオキシ基、ｉ－ブチルオキシ基、ｓｅｃ－ブチルオキシ基、ｔ－ブチルオキシ基等が好ましい。アルコキシ基は、場合により、例えば、アルキル基に対する上記の可能な置換基等で、置換されていることができる。

【００６２】

メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、ｎ－ブトキシ基等が好ましいアルコキシ

基である。

【００６３】

場合により置換されていることがあるアルコキシカルボニル（ＲＯ－ＣＯ－）基は、形式的には、上記アルキル基から、場合により置換されていることがあるアルキルオキシカルボニル残基の形成下に－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－残基を付加することによって誘導される。それに関して、上記したアルキル基の定義が参照されることができる。代わりに、場合により置換されていることがあるアルコキシカルボニル（ＲＯ－ＣＯ－）基は、前記したアルコキシ基からカルボニル基の付加によって誘導される。好ましいアルコキシカルボニル基は炭素原子６個までを含んでおり、そして例えば：メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等（これらはすべて上記に定義したアルキル基のように置換されていることができる）を包含する。

【００６４】

本発明に係る、場合により置換されていることがあるアミノカルボニル基は、形式的には、場合により置換されていることがあるアミノ基からカルボニル残基（（Ｒ）$_2$Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－）を付加することによって誘導されることができる。その際に、場合により置換されていることがあるアミノ基は、好ましくは、本発明に従って：アミノ（－ＮＨ$_2$）基、場合により置換されていることがあるモノアルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基（ＲＨＮ－、（Ｒ）$_2$Ｎ－）を含み、ここで、場合により置換されていることがあるアルキル基の定義に関して上記定義が参照されることができる。さらに、場合により置換されていることがあるモノアリールアミノ基若しくはジアリールアミノ基又は混合された、場合により置換されていることがあるアルキルアリールアミノ基が含まれ、ここで場合により置換されていることがあるアルキル基又はアリール基の定義に関して上記の定義が参照されることができる。かかる基として、例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ヒドロキシエチルアミノ基、例えば、２－ヒドロキシエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フェニルアミノ基、メチルフェニルアミノ基等を挙げることができる。

【００６５】

場合により置換されていることがあるアミノ基は、さらに、場合により置換されていることがある環状アミノ基、例えば、Ｎ原子、Ｏ原子、Ｓ原子などのヘテロ原子、好ましくは、Ｏ原子をさらに含んでいることができる場合により置換されていることがある５員又は６員環状アミノ基等を含む。かかる環状アミノ基の例として、窒素原子を介して結合された上記の窒素原子含有複素環式基、例えば、ピペリジン－１－イル基、４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル基、２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル基、ピロリジン－１－イル基、モルホリン－４－イル基等を挙げることができる。

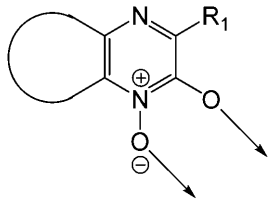
【００６６】

従って、場合により置換されていることがあるアミノカルボニル基の例として：カルバモイル（Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ－））基、場合により置換されていることがあるモノアルキルアミノカルボニル又はジアルキルアミノカルボニル（ＲＨＮＣ（＝Ｏ）、（Ｒ）$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－）基を挙げることができ、ここで、場合により置換されていることがあるアルキル基の上記定義が参照されることができる。さらに、場合により置換されていることがあるモノアリールアミノカルボニル残基若しくはジアリールアミノカルボニル残基又は混合された、場合により置換されていることがあるアルキルアリールアミノカルボニル残基を挙げることができ、ここで、場合により置換されていることがあるアルキル基又はアリール基の上記定義が参照されることができる。好ましい置換されたアミノカルボニル基は炭素原子１４個までを含有する。かかる基として、例えば、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ジフェニルアミノカルボニル基、メチルフェニルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

【００６７】

下記式：

【化１０】

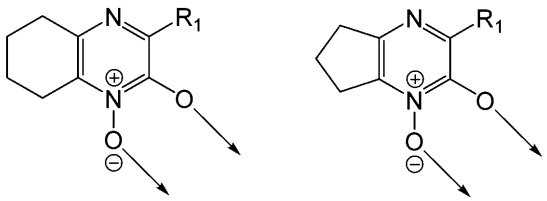


［上記式中、Ｒ１は前記意味を有していることができる］
によって模式的に表される置換基Ｒ２及びＲ３の前記環形成の例として、とりわけ：
式中のＲ２及びＲ３が一緒になって、好ましくは、場合により１個のメチレン基（－ＣＨ２－）がそれぞれ－Ｏ－基、－ＮＨ－基又は－ＮＲ４－基（式中のＲ４は前記の通りに定義される）で置換されていることができる、プロピレン基（－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－）又はブチレン基（－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－）を表し、及びＲ２及びＲ３によって形成される基が場合によりそれぞれ、ヒドロキシ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ４アルコシキ基、アミノ基及びモノ－又はジ－（Ｃ１－Ｃ４－アルキル）アミノ基からなる群より選択される置換基１～３個によってさらに置換されていることができる、
化合物を挙げることができる。

【００６８】

例示的な配位子は、以下である：

【化１１】

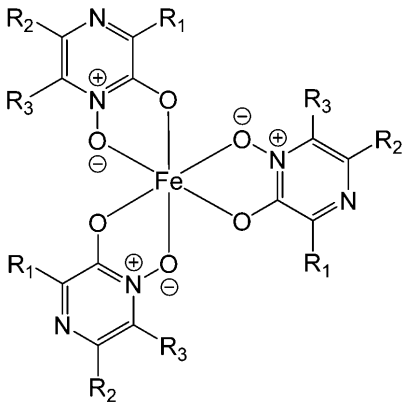


［上記式中、Ｒ１はそれぞれ上記の通りである］。

【００６９】

下記式（ＩＩ）：

【化１２】



(II)

［上記式中、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３はそれぞれ上記の通り定義され又は好ましくは以下の定義の通りである］
で表される鉄（ＩＩＩ）錯体化合物がとりわけ好ましい。

【００７０】

さらに、好ましくは、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３は同じであるか又は異なっておりそして以下：
－水素原子、
－Ｃ１－６－アルキル基、好ましくは、上記に示された通り、
－ハロゲン原子、好ましくは、上記に示された通り、

－Ｃ$_{3-6}$－シクロアルキル基、好ましくは、上記に示された通り、
－Ｃ$_{3-6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$－アルキル基、好ましくは、上記に示された通り、
－Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$－アルキル基、好ましくは、上記に示された通り、
－Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ－カルボニル基、好ましくは、上記に示された通り、
－Ｃ$_{1-4}$－モノ－若しくはジ－アルキルアミノカルボニル基、好ましくは、上記に示された通り、
－アミノカルボニル基又はカルバモイル基（Ｈ$_2$ＮＣＯ－）、
－ヒドロキシ－Ｃ$_{1-4}$－アルキル基、好ましくは、上記に示された通り、及び
－ハロゲン－Ｃ$_{1-4}$－アルキル基、好ましくは、上記に示された通り；
から選択されるか、又は
上記に説明された通りに、Ｒ$_2$及びＲ$_3$はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、場合により置換されていることがある飽和若しくは不飽和の５員環若しくは６員環を形成する。

【００７１】

とりわけ好ましくは、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$は同じであるか又は異なっておりそして以下：水素原子及びＣ$_{1-6}$－アルキル基（好ましくは、上記に示された通り）、とりわけ、水素原子、メチル基、エチル基及びプロピル基、とりわけ、ｉ－プロピル基、ブチル基、とりわけ、ｓｅｃ－ブチル基、から選択される。最も好ましくは、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$は以下：水素原子、メチル基及びエチル基から選択される。

【００７２】

Ｒ$_2$及びＲ$_3$がそれらが結合している炭素原子と一緒になって、場合により置換されていることがある飽和又は不飽和の５員環若しくは６員環、とりわけ、場合により置換されていることがある飽和の５員環若しくは６員環、とりわけ好ましくは、飽和６員環を形成することもとりわけ好ましい。

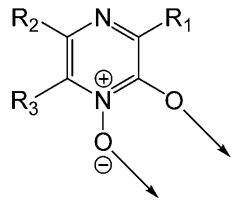
【００７３】

本発明のさらなる実施形態において、固体形態の鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物が提供される。「固体形態」なる用語は、本明細書中でとりわけ、鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物が水などの溶媒中で溶解して存在する、溶解された形態とは対照的であることを意味する。「固体形態」なる用語は、鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物が室温（２３℃）において固体形態で存在することも意味する。鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物は、非晶形、結晶形又は部分結晶形で存在することができる。同様に、本発明の鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物は水和物として存在することもできる。

【００７４】

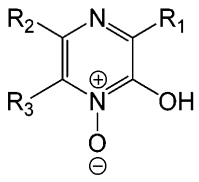
本発明に係る配位子：

【化１３】



が、対応するピラジン－２－オール－１－オキシド化合物：

【化１４】



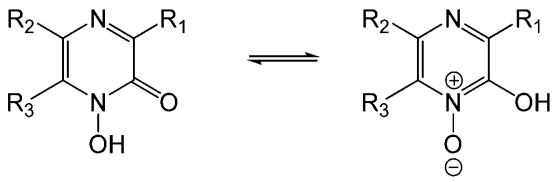
(III)

から生じることは当業者に明らかである。

【００７５】

ピラジン－２－オール－１－オキシド化合物において、１－ヒドロキシピラジン－２（１Ｈ）（式（ＩＩＩａ））とピラジン－２－オール－１－オキシド（式（ＩＩＩ））との間にケト－エノール－互変異性があり、その平衡状態は種々の因子によって決定される。

【化１５】

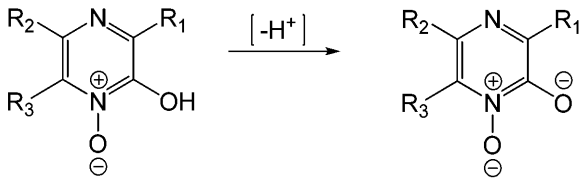


(IIIa) (III)

【００７６】

配位子は、形式的には、対応するピラジン－１－オキシド化合物（式（ＩＩＩ））からプロトンの開裂によって得られるので：

【化１６】



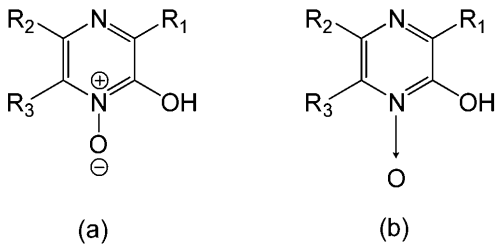
(III)

形式的には１個の負電荷を担持する。

【００７７】

さらに、本発明に従って用いられるピラジン－２－オール－１－オキシド化合物は異なった表記（ａ及びｂ）によって描かれることができるが、いずれもＮ－オキシドの同じ状態を含むことは当業者に明らかである。

【化１７】



(a) (b)

【００７８】

同じことが、対応する脱プロトン化型のピラジン－２－オール－１－オキシド配位子化合物に当てはまる。本発明の範囲内で、メソメリー式の１つだけが描かれている場合でもすべての互変異性体の形態が含まれる。

【００７９】

置換基Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$に依存して、それらはピラジン－２－オール－１－オキシド

配位子における互変異性体の共鳴構造にも関与し、そして本発明の範囲内にかかる互変異性体すべてが包含される。

【００８０】

本発明の鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物、とりわけ、一般式（ＩＩ）で表されるものなど又は対応するピラジン－２－オール－１－オキシド錯体は、それぞれ、種々の異性体又は互変異性体の形態で存在することができる。異性体の形態として、例えば、互いに配位子の位置が異なる位置異性体を挙げることができ、互いに像／鏡像の関係を有するいわゆる光学異性体が含まれる。不斉炭素原子が存在する場合、配位子は、互いに像／鏡像の関係を有する光学異性体の形態で存在することができ、そして、純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、とりわけ、ラセミ体を包含する。エナンチオマー的に純粋な配位子は、当業者に知られているように、光学的分割法によって、例えば、キラル試薬との反応によるジアステレオマーの形成、ジアステレオマーの分離及びエナンチオマーの放出によって、得ることができる。

【００８１】

本発明のさらに好ましい実施形態として以下を挙げることができる：

（本発明において、「１－６Ｃ」若しくは「Ｃ１－６」中の数字１－６又は「１－４Ｃ」若しくは「Ｃ１－４」中の数字「１－４」等は各場合に、それに続く炭化水素基名の炭素原子の数を表す）

R_1、R_2及びR_3が以下：

－水素原子

－１－６Ｃ－アルキル基、（これは炭素原子１～６個を有するアルキル基を意味する）、

－３－６Ｃ－シクロアルキル基、

－３－６Ｃ－シクロアルキル－１－４Ｃ－アルキル基、

－１－４Ｃ－アルコキシ－１－４Ｃ－アルキル基、

－ヒドロキシ－１－４Ｃ－アルキル基、

からなる群から選択されるか、

又は、R_2及びR_3が一緒になってプロピレン基（－CH_2－CH_2－CH_2－）、ブチレン基（－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－）、アザブチレン基若しくはオキサブチレン基を形成するか；

又は、R_2及びR_3は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、場合によりヘテロ原子１個又は２個以上を含むことがある不飽和環を形成するか、

又は、その薬剤学的に許容することのできる塩。

【００８２】

好ましくは、前記置換基は以下のように定義される：

１－６Ｃ－アルキルは、好ましくは、炭素原子１～６個を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を含む。従って、例は、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソヘキシル基及びネオヘキシル基であることができる。

【００８３】

３－６Ｃ－シクロアルキルは、好ましくは、炭素原子１～６個のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基を含む。

【００８４】

３－６Ｃ－シクロアルキル－１－４Ｃ－アルキルは、好ましくは、上記３－６Ｃ－シクロアルキル基で置換された上記１－６Ｃアルキル基を含む。従って、例は、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基及びシクロヘキシルメチル基であることができる。

【００８５】

１－３Ｃ－アルコキシ－カルボニル－１－６Ｃ－アルキルは、好ましくは、カルボン酸エステルとして１－３Ｃアルコキシ基と共に存在するカルボニル基に結合された上記１－

６Ｃ－アルキル基を含む。従って、例は、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基及びイソプロポキシカルボニルメチル基であることができる。

【００８６】

１－４Ｃ－アルコキシは、好ましくは、酸素原子が、炭素原子１～４個を有する直鎖又は分枝アルキル鎖に結合された、１－４Ｃ－アルコキシ基を含む。この基の例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基及びイソブトキシ基であることができる。

【００８７】

１－４Ｃ－アルコキシ－１－４Ｃ－アルキルは、好ましくは、上記１－４Ｃ－アルキル基で置換された上記１－４Ｃ－アルコキシ基を含む。この基の例は、メトキシエチル基、エトキシプロピル基、メトキシプロピル基、イソブトキシメチル基であることができる。

【００８８】

ヒドロキシ－１－４Ｃ－アルキルは、ヒドロキシ基で置換された上記１－４Ｃ－アルキル基を含む。従って、例は、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシブチル基及びヒドロキシイソプロピル基であることができる。

【００８９】

とりわけ好ましいのは、R_1、R_2及びR_3が、以下：

－水素原子、

－１－６Ｃ－アルキル基、

－１－４Ｃ－アルコキシ－１－４Ｃ－アルキル基、

－ヒドロキシ－１－４Ｃ－アルキル基；

からなる群から選択されるか、

又は、R_2及びR_3が一緒になってプロピレン基（$-CH_2-CH_2-CH_2$）、ブチレン基（$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$）、アザブチレン基若しくはオキサブチレン基を形成するか；

又は、R_2及びR_3が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、ヘテロ原子をさらに含んでいることができる、不飽和環を形成する。

【００９０】

とりわけ好ましくは：

R_1、R_2及びR_3が、以下：

－水素原子

－１－６Ｃ－アルキル基；

－１－４Ｃ－アルコキシ－１－４Ｃ－アルキル基

からなる群より選択されるか、

又は、R_2及びR_3が一緒になってプロピレン基（$-CH_2-CH_2-CH_2-$）若しくはブチレン基（$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$）を形成するか；

又は、R_2及びR_3が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、窒素原子１個をさらに含んでいることができる、不飽和環を形成する。

【００９１】

一般式（ＩＩ）で表されるとりわけ好ましい錯体化合物は実施例に記載される。

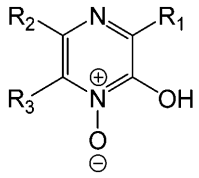
【００９２】

本発明は、さらに、式（ＩＩＩ）で表されるピラジン－２－オール－１－オキシドと鉄（ＩＩＩ）塩との反応を含む、本発明に係る鉄（ＩＩＩ）錯体化合物の製造方法に関する。

【００９３】

出発物質としてのピラジン－２－オール－１－オキシドは、とりわけ、下記式（ＩＩＩ）：

【化１８】



(III)

［上記式中、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３は上記の通りに定義され、その互変異性共鳴構造については言及されている］
で表されるものを含む。

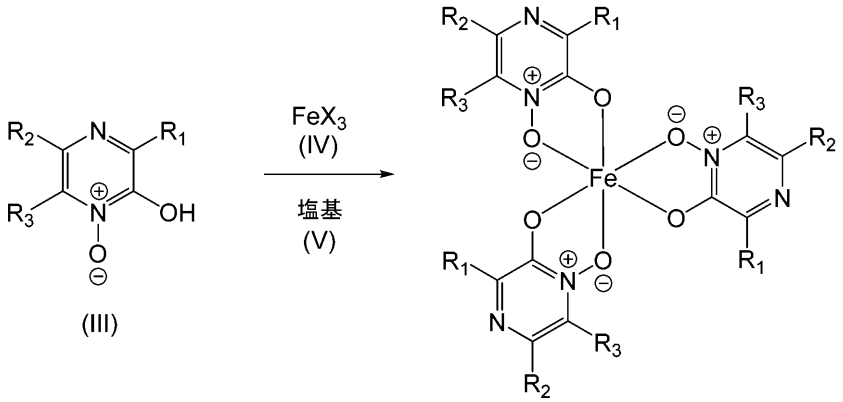
【００９４】

適当な鉄（ＩＩＩ）塩の例として：塩化鉄（ＩＩＩ）、酢酸鉄（ＩＩＩ）、硫酸鉄（ＩＩＩ）、硝酸鉄（ＩＩＩ）及びアセチルアセトン酸鉄（ＩＩＩ）を挙げることができ、その中で塩化鉄（ＩＩＩ）が好ましい。

【００９５】

好ましい方法が以下のスキームに示される：

【化１９】



(III)　　(II)

［上記式中、Ｒ１、Ｒ２及びＲ３は上記定義の通りであり、Ｘはアニオン、例えば、ハロゲン化物、例えば、塩化物など、カルボン酸塩、例えば、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩及びアセチルアセトン酸塩などであり、そして塩基は一般的な有機塩基又は無機塩基である］。

【００９６】

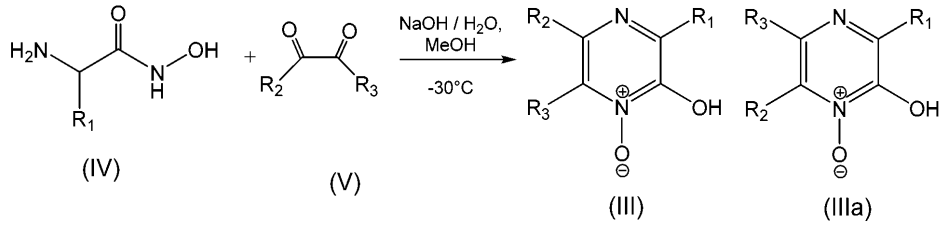
本発明に係る方法において、好ましくは、ピラジン－２－オール－１－オキシド（式（ＩＩＩ））３等量が、適当な鉄（ＩＩＩ）塩（式（ＩＶ））（この場合には、塩化鉄（ＩＩＩ）、酢酸鉄（ＩＩＩ）、硫酸鉄（ＩＩＩ）及びアセチルアセトン酸鉄（ＩＩＩ）がとりわけ適当である）を用いて、標準的な条件下に反応されて、一般式（ＩＩ）で表される対応する錯体を形成する。この場合に、合成は錯体形成に最適なｐＨ条件下で行われる。最適ｐＨ値は塩基（Ｖ）を添加することによって設定され；この場合に、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメタノラート、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム又はカリウムメタノラートの使用がとりわけ適当である。

【００９７】

錯体の製造に必要な配位子（ＩＩＩ）は下記合成方法（Ｊ．Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２）に従って調製された。この目的のために、市販され入手可能な又は合成された２－アミノヒドロキサム酸（式（ＩＶ））が市販され入手可能な又は合成された一般式（Ｖ）で表される１－２－ジカルボニル化合物と標準的な条件下に反応されて一般式（ＩＩＩ）で表される配位子を形成した。この合成において非対称１－２－ジカルボニル化合物を用いる場合、これは対応する位置異性体（式（ＩＩＩａ））を生じさせることがあり、この位置異性体は当業者に周知である標準的方法によって分離されること

ができる。ジケトン（式（Ｖ））の他の置換パターンに対して、反応は、例えば、Ｒ$_2$＝メチル基、Ｒ$_3$＝水素原子の場合などに、大部分が位置選択的に進行することもできる。

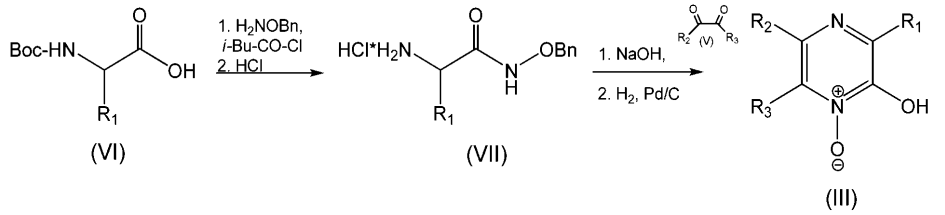
【化２０】



【００９８】

同様に、一般式（ＩＩＩ）で表される各配位子の製造には、当業者に周知である反応条件下にわずかに変更された合成経路を用いることもできる。すなわち、Ｏｈｋａｎｄａらの合成（Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．１９９３，６６，８４１－８４７）において、一般式（ＶＩ）で表されるＮ末端保護アミノ酸から出発して、対応するＯ－ベンジル保護アミノヒドロキサム酸（式（ＶＩＩ））が調製されることができ、これは一般式（ＩＶ）で表される１－２－ジカルボニル化合物との反応及びＯ－ベンジル基の開裂後に一般式（ＩＩＩ）で表される配位子を形成することができる。この代わりの合成経路においても、式（ＩＩＩａ）が生じることがある。

【化２１】

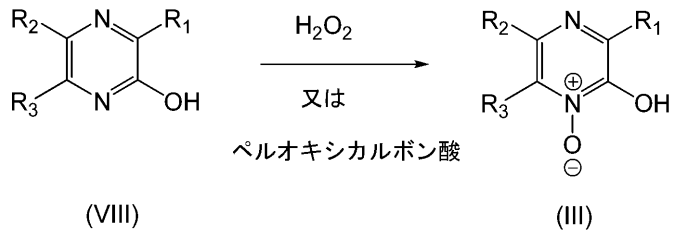


Ｂｏｃ＝ｔ－ブチルオキシカルボニル；Ｂｎ＝ベンジル

【００９９】

一般に、ピラジン－２－オール－１－オキシド（式（ＩＩＩ））の調製は当業者によく知られている他の合成経路によっても実施されることができる。従って、例えば、対応する置換ピラジン（式（ＶＩＩＩ））を適当な酸化剤、例えば、過酸化水素又はペルオキシカルボン酸など、と反応させて一般式（ＩＩＩ）で表される所望の生成物を形成することが可能であり（例えば、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９５８，２３，１６０３－１６０６）、ここで酸化の位置化学並びに酸化度（一重又は二重）は反応条件、とりわけ、酸化剤及び対応するピラジンの置換パターンによって決定される（例えば、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．１９８３，１９，１０６１，Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．１９８９，２６，８１２）。

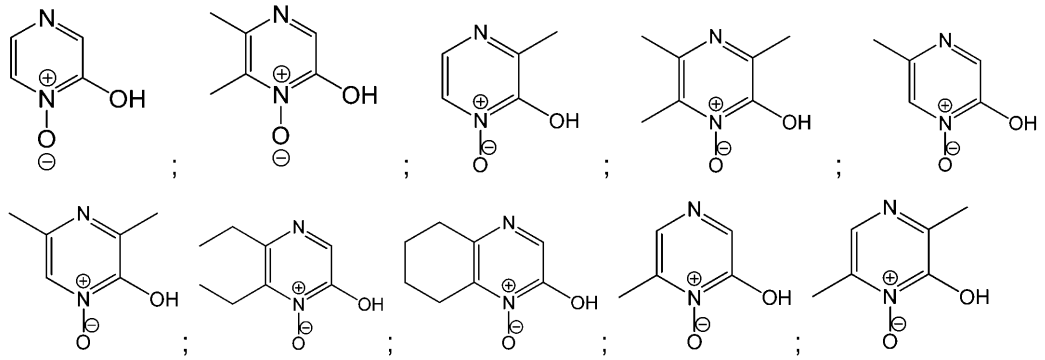
【化２２】



【０１００】

ピラジン－２－オール－１－オキシド出発化合物（式（ＩＩＩ））の例として、とりわけ、以下を挙げることができる：

【化２３】



【０１０１】

これらの化合物から本発明に係る鉄錯体化合物の配位子はヒドロキシ基における単純な脱プロトン化によって誘導される。

【０１０２】

鉄（ＩＩＩ）錯体が形式的に正電荷を担持する本発明に係る化合物の薬剤学的に許容することのできる塩として、例えば、適当なアニオンとの塩、例えば、カルボン酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、グリシン酸塩、マレイン酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、１，５－ナフタレンジスルホン酸塩（Naphthalindisulfonate-1 ,5）、サリチル酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リンゴ酸の塩、３－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸－２の塩、クエン酸塩及び酢酸塩を挙げることができる。

【０１０３】

鉄（ＩＩＩ）錯体が形式的に負電荷を担持する本発明に係る化合物の薬剤学的に許容することのできる塩として、例えば、適当な薬剤学的に許容することのできる塩基との塩、例えば、アルカリ又はアルカリ土類水酸化物、例えば、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、Ｃａ（ＯＨ）$_2$、Ｍｇ（ＯＨ）$_2$等との塩、アミン化合物、例えば、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルピペリジン、２－アミノ－２－メチル－プロパノール－（１）、２－アミノ－２－メチル－プロパンジオール－（１，３）、２－アミノ－２－ヒドロキシル－メチル－プロパンジオール－（１，３）（ＴＲＩＳ）等を挙げることができる。

【０１０４】

本発明に係る化合物の水溶性又は生理的食塩水中での溶解性、及び従って場合により本発明に係る化合物の効果も、一般には塩形成によって、具体的には対イオンの選択によって有意に影響を受けることがある。

【０１０５】

好ましくは、本発明に係る化合物は中性の錯体化合物を構成する。

【０１０６】

有利な薬理学的効果：

意外にも、本発明者らは、本発明の主題であって、とりわけ一般構造式（ＩＩ）によって表される、鉄（ＩＩＩ）ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物が安定で生物利用可能な鉄錯体でありそして鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血並びにそれらに付随する症状の治療及び予防の薬剤として用いるのに適していることを見出した。

【０１０７】

本発明に係る化合物を含有する薬剤はヒト及び獣医用の医薬における使用に適する。

【０１０８】

従って、本発明に係る化合物は、鉄欠乏性貧血の症状、例えば：疲労、だるさ、集中力の欠如、認知能力の低下、正しい言葉を見出すことの困難性、健忘、不自然な蒼白、怒りっぽさ、心拍数の加速（頻脈）、舌のただれ若しくは腫れ、脾臓肥大、変わった食べ物への欲求（異食）、頭痛、食欲不振、易感染性の増大又は抑うつ気分などに罹患している患者の治療のための薬剤を製造するのにも適する。

【０１０９】

本発明に係る鉄（ＩＩＩ）錯体化合物はさらに、妊婦における鉄欠乏性貧血、子供及び青年における潜在的な鉄欠乏性貧血、胃腸異常によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、血液損失、例えば、（例えば、潰瘍、癌腫、痔、炎症性疾患、アセチルサリチル酸の摂取による）胃腸出血などによる鉄欠乏性貧血、月経によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、損傷によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、スプルーによる鉄欠乏性貧血、とりわけ、選択的に食事をする子供及び青年における、食事の鉄摂取減少による鉄欠乏性貧血、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる免疫不全、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる脳機能障害、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる下肢静止不能症候群、癌の場合の鉄欠乏性貧血、化学療法によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、炎症（ＡＩ）によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、うっ血性心不全（ＣＨＦ；うっ血性心不全）の場合の鉄欠乏性貧血、慢性腎不全ステージ３～５（ＣＫＤ３～５；慢性腎臓病ステージ３～５）の場合の鉄欠乏性貧血、慢性炎症（ＡＣＤ）によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、関節リウマチ（ＲＡ）の場合の鉄欠乏性貧血、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）の場合の鉄欠乏性貧血及び炎症性腸疾患（ＩＢＤ）の場合の鉄欠乏性貧血の治療に適する。

【０１１０】

投与は、例えば、患者のヘモグロビンレベル、トランスフェリン飽和及び血清フェチリンレベルに反映される、鉄状態が改善されるまで、又は鉄欠乏性貧血によって影響を受けた健康状態の所望の改善があるまで、数か月の期間にわたり行うことができる。

【０１１１】

本発明に係る製剤は子供、青年及び成人によって摂取されることができる。

【０１１２】

本発明に従って適用される化合物は、この場合に、経口的並びに非経口的のいずれによっても投与されることができる。経口投与が好ましい。

【０１１３】

このように、本発明に係る化合物及び本発明に係る化合物と他の活性物質又は薬剤との前記組み合わせは、とりわけ、鉄欠乏性貧血、例えば、妊婦における鉄欠乏性貧血、子供及び青年における潜在的な鉄欠乏性貧血、胃腸異常によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、血液損失、例えば、（例えば、潰瘍、癌腫、痔、炎症性疾患、アセチルサリチル酸の摂取による）胃腸出血などによる鉄欠乏性貧血、月経、損傷、スプルーによる鉄欠乏性貧血、とりわけ、選択的に食事をする子供及び青年における、食事の鉄摂取減少による鉄欠乏性貧血、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる免疫不全、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる脳機能障害、下肢静止不能症候群など、の治療のための薬剤の製造に使用されることができる。

【０１１４】

本発明に係る適用は、短期記憶試験（ＳＴＭ）、長期記憶試験（ＬＴＭ）、レーヴン漸進的マトリックス試験、ウェクスラー成人知能検査スケール（ＷＡＩＳ）及び／又は感情係数（Ｂａｒｏｎ ＥＱ－ｉ、ＹＶ試験、青年版）における改善を伴う、とりわけ子供及び青年の、また成人の、鉄、ヘモグロビン、フェリチン及びトランスフェリンのレベルの改善に、又は好中球レベル、抗体レベル及び／又はリンパ球機能の改善につながる。

【０１１５】

さらに、本発明は、本発明に係る化合物、とりわけ、式（ＩＩ）に係る化合物、１種又は２種以上、並びに場合によりさらに薬剤学的に有効な化合物１種又は２種以上、並びに場合により薬理学的に許容することのできる担体及び／又は助剤物質及び/又は溶媒を含む医薬組成物に関する。前記医薬組成物は、例えば、本発明の化合物９９重量％まで又は

９０重量％まで又は８０重量％まで又は７０重量％までを含み、残りはそれぞれ薬理学的に許容することのできる担体及び／又は助剤及び／又は溶媒によって形成される。

【０１１６】

これらは一般的な薬剤学的担体、助剤物質又は溶媒である。上記医薬組成物は、例えば、静脈内、腹腔内、筋肉内、膣内、頬内、経皮的、皮下的、皮膚粘膜的、経口的、直腸内、経皮、局所的、皮内、胃内又は皮内的適用に適しており、そして、例えば、丸剤、錠剤、腸溶コーティング錠剤、フィルム錠剤、層錠剤、経口用徐放製剤、皮下的又は皮膚的投与（とりわけ、プラスターとして）、デポー製剤、糖衣錠、坐薬、ゲル剤、軟膏、シロップ剤、顆粒剤、坐薬、乳濁剤、分散剤、マイクロカプセル剤、マイクロ製剤、ナノ製剤、リポソーム製剤、カプセル剤、腸溶コーティングカプセル剤、粉末剤、吸入粉末剤、微結晶製剤、吸入スプレー、散布剤、ドロップ、点鼻剤、鼻スプレー、エアロゾル、アンプル剤、液剤、ジュース剤、懸濁剤、輸液剤又は注射液剤等の形態で提供される。

【０１１７】

好ましくは、本発明に係る化合物並びにかかる化合物を含有する医薬組成物は経口的に適用されるが、例えば、非経口的、とりわけ、静脈内などの他の形態も可能である。

【０１１８】

この目的に対し、本発明に係る化合物は、好ましくは、丸剤、錠剤、腸溶コーティング錠剤、フィルム錠剤、層錠剤、経口投与用徐放製剤、デポー製剤、糖衣錠、顆粒剤、乳濁剤、分散剤、マイクロカプセル剤、マイクロ製剤、ナノ製剤、リポソーム製剤、カプセル剤、腸溶コーティングカプセル剤、粉末剤、微結晶製剤、散布剤、ドロップ、アンプル剤、液剤、懸濁剤、輸液剤又は注射液の形態の医薬組成物で提供される。

【０１１９】

本発明の好ましい実施形態において、鉄錯体化合物は錠剤又はカプセル剤の形態で投与される。これらは、例えば、耐酸性形態として又はｐＨ依存性コーティングを有して存在することができる。

【０１２０】

本発明に係る化合物は、製薬的目的で、とりわけ、固体薬剤製剤に対して通常用いられるような種々の有機又は無機の担体及び／又は助剤物質、例えば、賦形剤（例えば、ショ糖、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアガム、ポリエチレングリコール、ショ糖、デンプンなど）、崩壊剤（例えば、デンプン、加水分解デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルデンプン、ナトリウムグリコールデンプン、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど）、滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、香味剤（例えば、クエン酸、メントール、グリシン、オレンジ粉末など）、保存剤（例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸及びチトリプレックス（titriplex）シリーズ由来のマルチカルボン酸、例えば、ジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＤＴＰＡ）など）、懸濁剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウムなど）、分散剤、希釈剤（例えば、水、有機溶媒など）、蜜ロウ、ココアバター、ポリエチレングリコール、白色ワセリン等、を含んでいることができる医薬組成物により投与されることができる。

【０１２１】

液体薬剤製剤、例えば、溶剤、懸濁剤及びゲル剤などは、通常、液体担体、例えば、水及び／又は薬剤学的に許容することのできる有機溶媒などを含有する。さらに、かかる液体製剤はｐＨ調整剤、乳化剤又は分散剤、緩衝剤、保存剤、湿潤剤、ゲル化剤（例えば、メチルセルロース）、色素及び／又は香味剤も含有することができる。組成物は等張であることができ、すなわち、組成物は血液と同じ浸透圧を有していることができる。組成物

の等張性は、塩化ナトリウム及び他の薬剤学的に許容することのできる剤、例えば、デキストロース、マルトース、ホウ酸、酒石酸ナトリウム、プロピレングリコール及び他の無機又は有機の可溶性物質などを用いることによって調整されることができる。液体組成物の粘度は、薬剤学的に許容することのできる増粘剤、例えば、メチルセルロースなどによって調整されることができる。他の適当な増粘剤として、例えば、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマー等を挙げることができる。増粘剤の好ましい濃度は選択される剤に依存する。薬剤学的に許容することのできる保存剤は液体組成物の保存寿命を増加させるのに使用されることができる。ベンジルアルコールが適当であることができるが、例えば、パラベン、チメロサール、クロロブタノール及び塩化ベンザルコニウムを含む多数の保存剤が同様に用いられることができる。

【０１２２】

活性物質は、例えば、体重１ｋｇ当たり０．００１ｍｇ～５００ｍｇの単位用量で、例えば、一日１～４回投与されることができる。しかしながら、用量は、患者の年齢、体重、状態、疾病の重症度又は投与型に応じて増減されることができる。

【０１２３】

≪実施例≫

配位子の名称表示は、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ社によるプログラムＡＣＤ／ｎａｍｅ、バージョン１２．０１を用いてＩＵＰＡＣ命名法に従って実施された。

略語

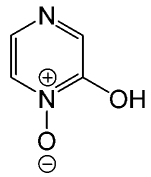
ｓ　一重項　　ｔ　三重項
ｄ　二重項　　ｑ　四重項
ｄｄ　二重二重項　　ｍ　多重項（ブロード／重畳（ueberlagert））
Ｌ　配位子

【０１２４】

出発化合物：

Ａ．ピラジン－２－オール１－オキシド

【化２４】

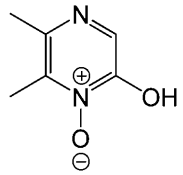


次の文献：Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２と同様にして合成を実施した。

【０１２５】

Ｂ．５，６－ジメチル－ピラジン－２－オール１－オキシド

【化２５】

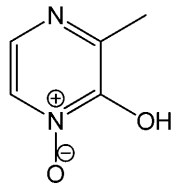


次の文献：Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２と同様にして合成を実施した。

【０１２６】

Ｃ．３－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化２６】

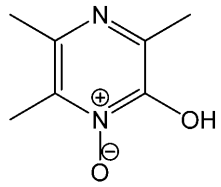


次の文献：Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２と同様にして合成を実施した。

【０１２７】

Ｄ．３，５，６－トリメチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化２７】

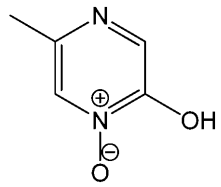


次の文献：Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２と同様にして合成を実施した。

【０１２８】

Ｅ．５－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化２８】



水及びメタノール各２００ｍＬ中のグリシンヒドロキサム酸１００ミリモル（９ｇ）を－２５℃に冷却して、メチルグリオキサール１００ミリモル（４０％溶液１５．４ｍＬ）を滴下して加えた後、３０％ＮａＯＨ１０ｍＬでｐＨを約１１に調整した。２時間以内に５℃まで加熱し、そして真空下に溶媒容量の半分まで濃縮した。２０％ＨＣｌでｐＨ３に調整し、沈殿した固体を濾別して乾燥させた。表題化合物７．２８ｇ（収率５２％）を得た。

ＩＲ（物質中，cm^{-1}）：１６４４、１５７７、１５２７、１４５４、１４２５、１３８１、１３３３、１２２９、１１４１、１０６２、１０２８、９４９、８９６、８３５、８０６、７３２。

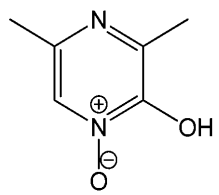
ＣＨＮ元素分析：　Ｃ、４２．９１；　Ｈ、４．４９；　Ｎ、１９．５４。

１Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ［ｐｐｍ］＝８．０４（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）、２．２１（ｓ，３Ｈ）。

【０１２９】

Ｆ．３，５－ジメチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化２９】



水及びメタノール各２００ｍＬ中のアラニンヒドロキサム酸４０７ミリモル（４２．４ｇ）を－１０℃に冷却し、メチルグリオキサール４００ミリモル（４０％溶液５７ｍＬ）を滴下して加えた後、３０％ＮａＯＨ１９ｍＬでｐＨを約１１に調整した。２時間以内に０℃まで加熱し、次いで２０％ＨＣｌでｐＨ３に調整した。この溶液を真空蒸留下に濃縮

乾固し、この残渣をエタノール５０ｍＬで加熱還流し、冷却後に濾過を行い、この濾液を再度濃縮乾固した。この固体残渣４４ｇを水５０ｍＬ中に溶解し、$FeCl_3*6H_2O$ １５ミリモル（４．０６ｇ）を添加し、５０℃に３０分間加熱し、濃縮して５℃に４時間保存した。沈殿した固体を濾別して乾燥させた。水５０ｍＬ及びエタノール１０ｍＬ中の固体３．７ｇを１Ｍ ＮａＯＨ６ｍＬでｐＨ１１に調整し、一晩撹拌して遠心分離した。この上澄をデカンタし、１Ｍ ＨＣｌ３ｍＬでｐＨ３に調整して濃縮乾固した。固体４．２ｇをエタノール２０ｍＬ中で還流し、冷却して濾別した。この濾液を再度濃縮乾固し、そして得られた固体２．８ｇを水１０ｍＬで懸濁し、５０℃に加熱しそして一晩放置して冷却した。この懸濁液を遠心分離し、上澄をデカンタして濃縮乾固した。表題化合物２．０ｇ（収率３．５％）を得た。

ＩＲ（物質中，cm^{-1}）：１６３３、１５７９、１５２６、１４２３、１３７２、１３１８、１２７４、１２１２、１１４８、１０３０、９８７、９３４、８２９、７５１、６８１、６１３。

ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１４１．６（Ｍ＋Ｈ）。

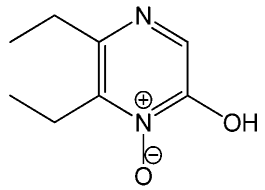
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、５０．１５；Ｈ、５．７５；Ｎ、１８．８３。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ［ｐｐｍ］＝７．６４（ｓ，１Ｈ）、２．３１（ｓ，３Ｈ）、２．１５（ｓ，３Ｈ）。

【０１３０】

Ｇ．５，６－ジエチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化３０】

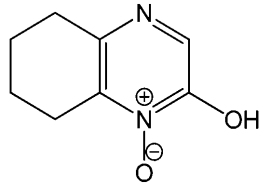


次の文献：Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２と同様にして合成を実施した。

【０１３１】

Ｈ．５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－２－オール－１－オキシド

【化３１】

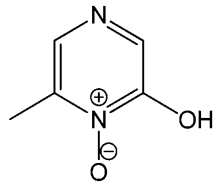


次の文献：Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２と同様にして合成を実施した。

【０１３２】

Ｉ．６－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化３２】



２－クロロ－６－メチルピラジン１５６ミリモル（２０ｇ）を９６％硫酸８０ｍＬ中に溶解し、ペルオキソ二硫酸カリウム２２２ミリモル（６３ｇ）を１０℃で少量ずつ添加し、そして１０℃で２日間かつ室温で１日間撹拌した（Ｃ．Ｅ．Ｍｉｘａｎ，Ｒ．Ｇａｒｔｈ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９７７，４２，１８６９－１８７１も参照されたい）。この反応混合物を、エタノールの添加下に、氷２００ｇ上に注ぎ、水酸化カルシウムで中和

を行った後、濾別してエタノールで洗浄した。この濾液を蒸発乾固し、得られた固体（２０ｇ）を２０％ＫＯＨ溶液３００ｍＬ中で３時間還流し、そして冷却後に２０％ＨＣｌでｐＨ３に調整した。この溶液を蒸発乾固し、この残渣を還流下に２時間エタノール０．２Ｌで煮沸し、冷却後に濾過して濾液を蒸発乾固した。エタノール／テトラヒドロフランからの再結晶後、粗生成物７．４ｇから表題化合物２．１７ｇ（収率１０％、純度９３％）を得た。

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

ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１２７．４（Ｍ＋Ｈ）。

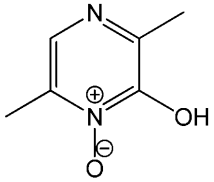
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、４４．７７；Ｈ、４．５６；Ｎ、２０．７２。

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

【０１３３】

Ｊ．３，６－ジメチルピラジン－２－オール－１－オキシド

【化３３】



次の文献：Ａ．Ｏｈｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍ．１９８１，１８，５５５－５５８と同様にして合成を実施した。

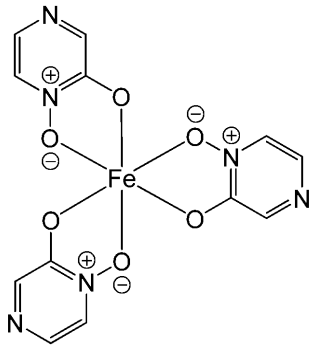
【０１３４】

鉄錯体化合物（実施例）

実施例１

トリス－（ピラジン－２－オール１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体

【化３４】



ピラジン－２－オール－１－オキシド（Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２に同様）１５ミリモル（１．７７ｇ）をエタノール５０ｍＬ中に溶解し、還流まで加熱しそしてエタノール２０ｍＬ中に溶解した$FeCl_3*6H_2O$５ミリモル（１．３５２ｇ）を添加した。還流下に、水５０ｍＬを滴下して加え、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ１５ｍＬでｐＨを４．５に調整し、５０℃で２時間撹拌し、そして冷却後に生成物を濾別して５０℃の真空乾燥オーブンで乾燥させた。表題化合物１．８９ｇ（Ｆｅ収率９５％）を得た。

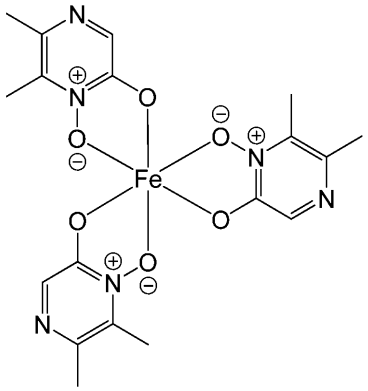
ＩＲ（物質中，cm^{-1}）：３０９６、３０６０、１５９５、１５１７、１４７６、１４４０、１３４０、１２８９、１１８８、１１５７、１０４８、９２１、８９０、８３０、８０１。

Ｆｅ含有量：１３．８％［ｍ／ｍ］

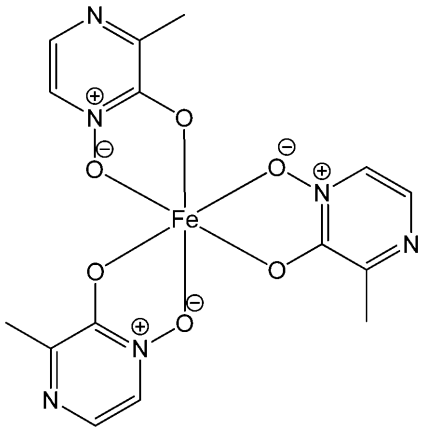
塩化物含有量：３．０％［ｍ／ｍ］

【０１３５】

実施例２
トリス－（５，６－ジメチルピラジン－２－オール１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体
【化３５】

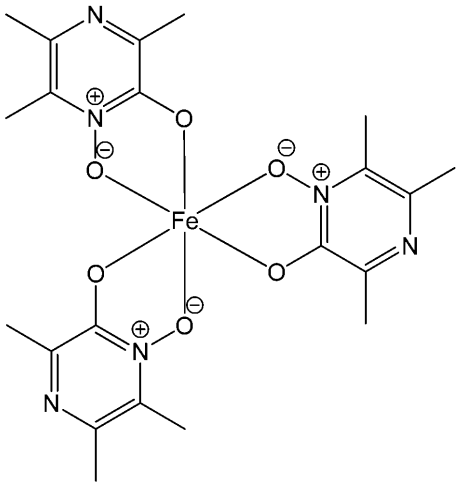


５，６－ジメチルピラジン－２－オール１－オキシド（Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２に同様）１５ミリモル（２．２１３ｇ）をエタノール５０ｍＬ中に溶解し、還流まで加熱しそしてエタノール２５ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ５ミリモル（１．３５２ｇ）を添加した。還流下に、水７５ｍＬを滴下して加え、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ１０ｍＬでｐＨを４．５に調整し、５０℃で２時間撹拌し、そして冷却後に生成物を濾別して５０℃の真空乾燥オーブンで乾燥させた。表題化合物２．０７ｇ（Ｆｅ収率８６％）を得た。
ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：３０３７、１５９４、１４７７、１３６１、１２７６、１２１７、１１６１、１０９３、１０６５、１０１８、９６８、８７８、７７１、６９２。
Ｆｅ含有量：１１．６３％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）
【０１３６】
実施例３
トリス－（３－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体
【化３６】



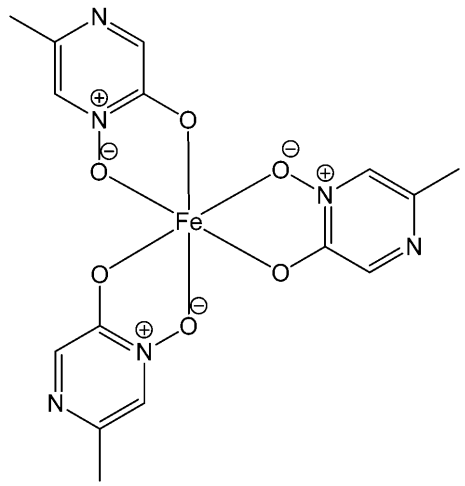
３－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド（Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２に同様）１２ミリモル（１．５１ｇ）をエタノール１００ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール２０ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ４ミリモル（１．０８ｇ）を添加した。還流下に、水１２０ｍＬを滴下して加え、溶媒の半分を蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ９ｍＬでｐＨを４．４に調整し、そして５０℃で１５分間撹拌した。冷却後に生成物を濾別して乾燥させた。表題化合物１．５７ｇ（Ｆｅ収率８９％）を得た。

ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：１５８８、１５２３、１４８７、１３７３、１３３３、１３１４、１２５７、１１８５、１０９９、１０３２、９４６、８８１、８０９、７９３、７５２、７２９。
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、４１．９２；Ｈ、３．５８；Ｎ、１９．３３。
Ｆｅ含有量：１２．７％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）
【０１３７】
実施例４
トリス－（３，５，６－トリメチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体
【化３７】



３，５，６－トリメチルピラジン－２－オール－１－オキシド（Ｇ．Ｄｕｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４９，２７０７－２７１２に同様）３９ミリモル（６．０ｇ）をエタノール８０ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール１０ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ１３ミリモル（３．５ｇ）を添加した。還流下に、水８０ｍＬを滴下して加え、溶媒の半分を蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ４８ｍＬでｐＨを４．４に調整し、そして５０℃で１５分間撹拌した。冷却後に生成物を濾別して乾燥させた。表題化合物６．４８ｇ（Ｆｅ収率９０％）を得た。
ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：１５８７、１４８６、１４１３、１３６３、１３３２、１１８２、１１２９、１０８２、１００５、９４０、８７３、７４９、７２１
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、４７．６７；Ｈ、５．２６；Ｎ、１５．８２
Ｆｅ含有量：１０．０７％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）
【０１３８】
実施例５
トリス－（５－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体

【化３８】



５－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド４２．８ミリモル（６．０ｇ、純度９０％）をエタノール３６０ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール２０ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ１４．３ミリモル（３．８６ｇ）を添加した。還流下に、水３８０ｍＬを滴下して加え、溶媒の半分を蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ４５ｍＬでｐＨを４．４に調整し、そして５０℃で３０分間撹拌した。冷却後に生成物を濾別して乾燥させた。表題化合物５．３１ｇ（Ｆｅ収率８０％）を得た。

ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：１６１１、１５１４、１４８６、１４５０、１３９８、１３８０、１３４０、１２５６、１２０５、１１８４、１１２２、１０３９、１００７、９３９、９１８、８７３、８４０、７５７、７４２。

ＣＨＮ元素分析：Ｃ、４０．８８；Ｈ、３．５５；Ｎ、１８．８６。

Ｆｅ含有量：１１．９６％［ｍ／ｍ］

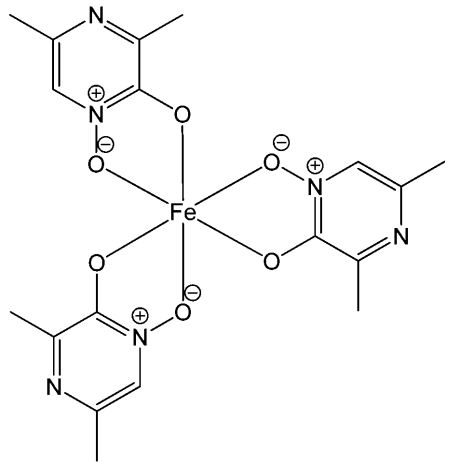
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）

【０１３９】

実施例６

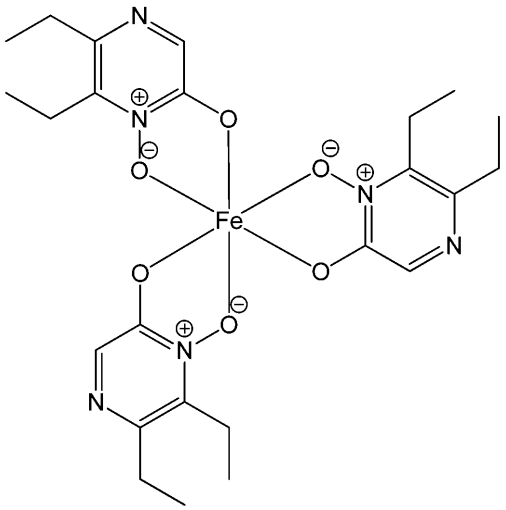
トリス－（３，５－ジメチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体

【化３９】



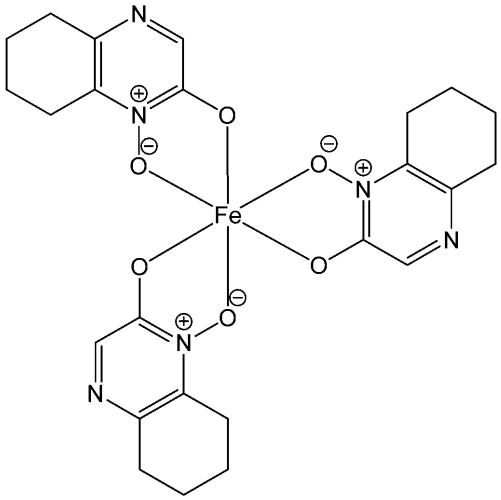
３，５－ジメチルピラジン－２－オール－１－オキシド１１．４ミリモル（１．６８ｇ）をエタノール５０ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール１０ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ３．８ミリモル（１．０３ｇ）を添加し、還流下に、水５０ｍＬを滴下して加え、溶媒の半分を蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ７ｍＬでｐＨを４．４に調整し、そしてさらに溶媒３０ｍＬを留去した後に一晩撹拌した。生成物を濾別して乾燥させ、表題化合物１．１１ｇ（Ｆｅ収率

４７％）を得た。
ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：１５２６、１４８９、１３７３、１３３２、１３０６、１２２６、１１４１、１０５５、９４０、８３４、７４８、６４３、６０５。
Ｆｅ含有量：９．０７％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：０．７９％［ｍ／ｍ］
【０１４０】
実施例７
トリス－（５，６－ジエチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体
【化４０】



５，６－ジエチルピラジン－２－オール－１－オキシド６．６ミリモル（１．１ｇ）をエタノール３０ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール１０ｍＬ中に溶解した$FeCl_3$＊$6H_2O$２．２ミリモル（０．６ｇ）を添加した。還流下に、水３５ｍＬを滴下して加え、溶媒の半分を蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ３．８ｍＬでｐＨを４．２に調整し、生成物を濾別して乾燥させた。
表題化合物１．１５ｇ（Ｆｅ収率９９％）を得た。
ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：２９７４、２９３７、２８７６、１７０６、１５８８、１５０９、１４７９、１４５７、１３５３、１２６０、１２１４、１１５８、１１０５、１０４８、９８１、９５０、８９５、７８２、７５４、６８７、６６７、６０８。
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、５１．５；Ｈ、６．２７；Ｎ、１４．３１
Ｆｅ含有量：１０．６％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：３．４％［ｍ／ｍ］
【０１４１】
実施例８
トリス－（５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体

【化４１】



５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－２－オール－１－オキシド１５ミリモル（２．６２ｇ）をエタノール１００ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール３０ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ５ミリモル（１．３５ｇ）を添加した。還流下に、水１００ｍＬを滴下して加え、溶媒の半分を蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ１５ｍＬでｐＨを４．５に調整し、この生成物を濾別して乾燥させた。表題化合物２．５２ｇ（Ｆｅ収率９１％）を得た。

ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：２９３３、１５９２、１５１９、１４８６、１４３３、１３６６、１３２５、１２６６、１２４５、１２１７、１１８４、１１３４、１１０２、１０６７、９８７、９６６、８８７、８５６、８２１、７６２、６９０、６３３、６１１。

ＣＨＮ元素分析：Ｃ、５２．４４；Ｈ、５．０３；Ｎ、１５．２１。

Ｆｅ含有量：１０．１２％［ｍ／ｍ］

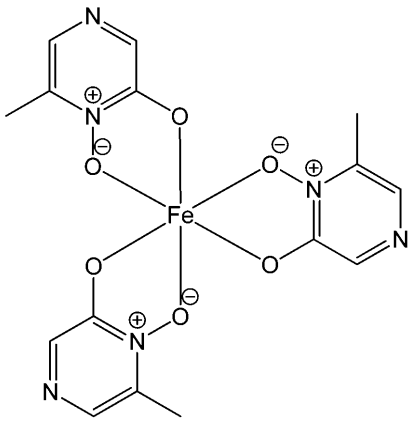
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）

【０１４２】

実施例９

トリス－（６－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体

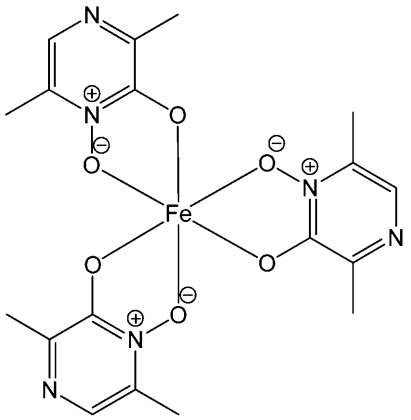
【化４２】



６－メチルピラジン－２－オール－１－オキシド１５．４ミリモル（１．９４ｇ）をエタノール３０ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール５ｍＬ中に溶解したＦｅＣｌ$_3$＊６Ｈ$_2$Ｏ５．１ミリモル（１．３９ｇ）を添加した。還流下に、さらにエタノール４５ｍＬ及び水７５ｍＬを滴下して加え、溶媒１２０ｍＬを蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ１５ｍＬでｐＨを４．４に調整し、５０℃で３０分間撹拌した後、生成物を濾別して乾燥させた。表題化合物２．１ｇ（Ｆｅ収率９２％）を得た。

ＩＲ（物質中，ｃｍ$^{-1}$）：１５９７、１５２８、１４７８、１４０９、１３７９、１３５７、１２１８、１１８９、１１７０、１１３４、１０８０、１０３５、９８９、９２４

、８６１、８２８、７１２。
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、４０．６８；Ｈ、３．４８；Ｎ、１８．７７。
Ｆｅ含有量：１２．６２％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）
【０１４３】
実施例１０
トリス－（３，６－ジメチルピラジン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体
【化４３】



３，６－ジメチルピラジン－２－オール－１－オキシド１５ミリモル（２．１ｇ）をエタノール５０ｍＬ中で還流まで加熱しそしてエタノール１０ｍＬ中に溶解した$FeCl_3*6H_2O$５ミリモル（１．３５ｇ）を添加した。還流下に、水５０ｍＬを滴下して加え、溶媒９０ｍＬを蒸留して除き、そしてこの反応混合物を放置して冷却した。引き続いて、１Ｍ ＮａＯＨ１２ｍＬでｐＨを４．４に調整し、生成物を濾別して乾燥させた。表題化合物２．２ｇ（Ｆｅ収率８７％）を得た。
ＩＲ（物質中，cm^{-1}）：１５９９、１５２９、１４８６、１４５５、１４１３、１３７０、１３１６、１２５２、１１７１、１１２３、１０２８、９７８、９４０、８５９、７５２、７０７。
ＣＨＮ元素分析：Ｃ、４５．２８；Ｈ、４．３１；Ｎ、１７．３３。
Ｆｅ含有量：１１．０４％［ｍ／ｍ］
塩化物含有量：０．０％［ｍ／ｍ］（検出できず）
【０１４４】
薬理学的試験方法：
本発明に係るＦｅ錯体によって達成されることができる優れたＦｅ利用を以下のマウスモデルによって測定した。
【０１４５】
雄性ＮＭＲＩ（ＳＰＦ）マウス（約３週齢）に低鉄食（鉄約５ｐｐｍ）を約３週間にわたり与えた。次いで、２日間の中断期間を設けて５日間を２回（１～５日目及び８～１２日目）で、これらのマウスに胃管によって鉄錯体を投与した（２ｍｇ鉄／ｋｇ体重／日）。６匹のマウスは対照群（ネガティブコントロール）とし、代わりに水を投与した。下記式に従ってヘモグロビン増加及び体重増加から１５日目の利用を計算した。
【数１】

$$\text{利用 (\%)} = \frac{\Delta\ \text{鉄利用} * 100}{Fe\,Dos.} = \frac{(Fe\ ut. - Fe\ ut.\ \text{対照}) * 100}{Fe\,Dos.}$$

＝［（$Hb_{2(3)}$＊$BW_{9(14)}$－Hb_1＊BW_4）＊０．０７＊０．００３４－（$Hb_{2(3)\text{対照}}$＊$BW_{9(14)\text{対照}}$－$Hb_{1\text{対照}}$＊$BW_{4\text{対照}}$）＊０．０７＊０．００３４］＊１００／Ｆｅ Ｄｏｓ．
＝［（$Hb_{2(3)}$＊$BW_{9(14)}$－Hb_1＊BW_4）＊０．０００２３８－（Ｈｂ

$_{2(3)対照}$＊ＢＷ$_{9(14)対照}$－Ｈｂ$_{1対照}$＊ＢＷ$_{4対照}$）＊０．０００２３８］＊１００／Ｆｅ Ｄｏｓ．
＝（Ｈｂ$_{2(3)}$＊ＢＷ$_{9(14)}$－Ｈｂ$_{1}$＊ＢＷ$_{4}$－Ｈｂ$_{2(3)対照}$＊ＢＷ$_{9(14)対照}$＋Ｈｂ$_{1対照}$＊ＢＷ$_{4対照}$）＊０．０２３８／Ｆｅ Ｄｏｓ．

【０１４６】

０．０７＝体重（ＢＷ）１ｋｇ当たり血液７０ｍＬに対する係数
０．００３４＝０．００３４ｇＦｅ／ｇ Ｈｂに対する係数
Ｈｂ$_{1}$＝１日目のヘモグロビンレベル（ｇ／Ｌ）
Ｈｂ$_{2(3)}$＝８日目（又は１５日目）のヘモグロビンレベル（ｇ／Ｌ）
ＢＷ$_{4}$＝１日目の体重（ｇ）
ＢＷ$_{9(14)}$＝８日目（又は１５日目）の体重（ｇ）
Ｈｂ$_{1対照}$＝対照群における１日目の平均ヘモグロビンレベル（ｇ／Ｌ）
Ｈｂ$_{2(3)対照}$＝対照群における８日目（又は１５日目）の平均ヘモグロビンレベル（ｇ／Ｌ）
ＢＷ$_{4対照}$＝対照群における１日目の平均体重（ｇ）
ＢＷ$_{9(14)対照}$＝対照群における８日目（又は１５日目）の平均体重（ｇ）
Ｆｅ Ｄｏｓ．＝５日間又は１０日間にわたる投与鉄全量（ｍｇ Ｆｅ）
Ｆｅ ｕｔ．＝（Ｈｂ$_{2(3)}$＊ＢＷ$_{9(14)}$－Ｈｂ$_{1}$＊ＢＷ$_{4}$）＊０．０７＊０．００３４（ｍｇ Ｆｅ）
Δ利用＝食餌から利用された、Ｆｅ利用総量（実験群）－Ｆｅ ｕｔ．対照群、（ｍｇ Ｆｅ）

【０１４７】

下記表は結果を示す：

表：

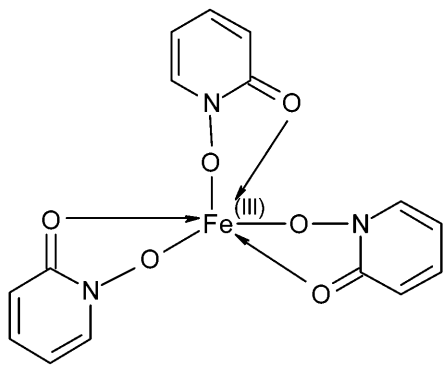
実施例番号	利用 ｎ １５ ｄ（ａｂｓ．％）	標準偏差（＋／－０．５）
１	５６	１３
２	６１	１１
３	７７	１５
４	３２	１５
５	３７	７
１０	５８	１６
比較例*	２５	１３

【０１４８】

比較例＊：

比較例として、下記式：

【化４４】



で表されるトリス（ピリジノン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体化合

物を、ヨーロッパ特許公報第０１３８４２０号と同様に調製して試験し、複素環基本構造の影響を示した。ヨーロッパ特許公報第０１３８４２０号は実施例７において、ピリジン環にさらなる置換基を有するトリス（ピリジノン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩ）－錯体化合物だけを開示している。本明細書中の比較例である非置換トリス（ピリジノン－２－オール－１－オキシド）－鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物は、そこには開示されていない。

【０１４９】

上記表中に結果に示されるように、本発明の実施例１の対応するピリミジン化合物は、ヨーロッパ特許公報第０１３８４２０号と同様のピリジン比較化合物と比較して優位に改善された鉄利用を示す。本発明の実施例化合物２、３、４、５及び１０も、該比較化合物と比較して改善された鉄利用を示す。

【０１５０】

測定された鉄利用値は鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血の治療の指標に関して重要なパラメータであり、それはこのパラメータが鉄吸収（Eisenaufnahme）だけでなく、動物モデルにおいて若い動物を用いた場合にとりわけ重要となる体重と鉄吸収との間の関係も反映しているからである。実際に吸収された鉄の評価基準であるヘモグロビンレベルだけが考慮された場合、動物の成長に基づく量は考慮されないままとなるであろう。従って、鉄利用とヘモグロビンレベルとは大抵は相互に関連しているが、鉄利用がより的確な評価基準である。測定可能である鉄血清レベルだけを考慮するのも考慮不足となるが、その理由は、それをもって体内に達する鉄量についての予測は与えられることができるが、体によって利用されることができる鉄量についての予測は与えられることができないからである。

【０１５１】

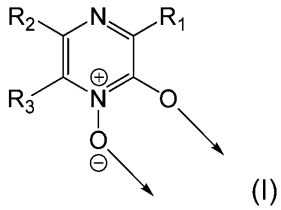
本発明は以下の実施形態によってさらに説明される：

１．薬剤として使用するための鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。

【０１５２】

２．下記式（Ｉ）：

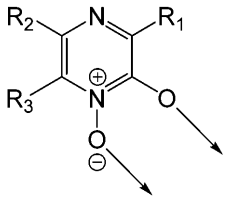
【化４５】



(I)

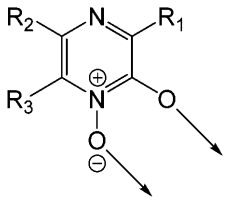
［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
R_1、R_2、R_3は同じであるか又は異なっていることができそして以下：
－水素原子、
－ハロゲン原子、
－場合により置換されていることがあるアルキル基、
－場合により置換されていることがあるアルコキシ基、
－場合により置換されていることがあるアリール基、
－場合により置換されていることがあるアルコキシカルボニル基、及び
－場合により置換されていることがあるアミノカルボニル基、
からなる群から選択され、又は
R_2及びR_3はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、場合によりヘテロ原子１個又は２個以上を含んでいることができる、場合により置換されていることがある飽和又は不飽和の５員環又は６員環を形成する］
で表される配位子少なくとも１個を含有する、実施形態１に記載の鉄（ＩＩＩ）錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。

【０１５３】
３．下記式（Ｉ）
【化４６】



(I)

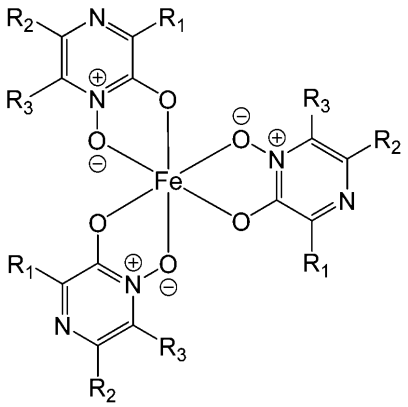
［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３は同じであるか又は異なっていることができそして以下：
－水素原子、
－場合により置換されていることがあるアルキル基、及び
－ハロゲン原子
からなる群から選択されるか、又は
Ｒ２及びＲ３はそれらが結合している炭素原子と一緒になって、５員又は６員の炭素環式環を形成する］
で表される配位子少なくとも１個を含有する、実施形態１～２のいずれか一つに記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。
【０１５４】
４．下記式（Ｉ）：
【化４７】



(I)

［上記式中、
矢印はそれぞれ１つ又は複数の鉄原子への配位結合を表し、そして
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３は同じであるか又は異なっていることができ、そして水素原子及びアルキル基からなる群から選択され、場合によりアルコキシ基によって置換されていることができ、又は
Ｒ２及びＲ３は一緒になってプロピレン基（－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－）、ブチレン基（－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－）、アザブチレン基若しくはオキサブチレン基を形成する］
で表される配位子少なくとも１個を含有する、実施形態１～３のいずれか一つに記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物又はその薬剤学的に許容することのできる塩。
【０１５５】
５．下記式：

【化４８】



(II)

［上記式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３は同じであるか又は異なっていることができ、そして上記の通りに定義される］
で表される、実施形態１～４のいずれか一つに記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）錯体化合物及びその薬剤学的に許容することのできる塩。
【０１５６】
６．固体形態の実施形態１～５のいずれか一つで定義された通りの、鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物。
【０１５７】
７．薬剤として使用するための実施形態６に記載の鉄（ＩＩＩ）－ピラジン－２－オール－１－オキシド錯体化合物。
【０１５８】
８．鉄欠乏症状及び鉄欠乏性貧血並びにそれらに付随する症状の治療及び予防に使用するための実施形態１～５及び７のいずれか一つに記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物。
【０１５９】
９．前記症状が以下：疲労、だるさ、集中力の欠如、認知能力の低下、正しい言葉を見出すことの困難性、健忘、不自然な蒼白、怒りっぽさ、心拍数の加速（頻脈）、舌のただれ又は腫れ、脾臓肥大、変わった食べ物への欲求（異食）、頭痛、食欲不振、易感染性の増大、抑うつ気分を含む、実施形態８に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物。
【０１６０】
１０．妊婦における鉄欠乏性貧血、子供及び青年における潜在的な鉄欠乏性貧血、胃腸異常によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、血液損失、例えば、（例えば、潰瘍、癌腫、痔、炎症性疾患、アセチルサリチル酸の摂取による）胃腸出血などによる鉄欠乏性貧血、月経によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、損傷によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、脱毛（Psilosis）（スプルー）による鉄欠乏性貧血、とりわけ選択的に食事をする子供及び青年における、食事の鉄摂取減少による鉄欠乏性貧血、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる免疫不全、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる脳機能障害、鉄欠乏性貧血によって引き起こされる下肢静止不能症候群、癌の場合の鉄欠乏性貧血、化学療法によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、炎症（ＡＩ）によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、うっ血性心不全（ＣＨＦ；うっ血性心不全）の場合の鉄欠乏性貧血、慢性腎不全ステージ３～５（ＣＫＤ３～５；慢性腎臓病ステージ３～５）の場合の鉄欠乏性貧血、慢性炎症（ＡＣＤ）によって引き起こされる鉄欠乏性貧血、関節リウマチ（ＲＡ；関節リウマチ）の場合の鉄欠乏性貧血、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ；全身性エリテマトーデス）の場合の鉄欠乏性貧血及び炎症性腸疾患（ＩＢＤ；炎症性腸疾患）の場合の鉄欠乏性貧血の治療のための実施形態８に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物。
【０１６１】
１１．前記鉄（ＩＩＩ）錯体化合物が経口投与される、実施形態１～５及び７～１０のい

ずれか一つに記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物。

【０１６２】

１２．腸溶コーティング形態又はｐＨ依存性コーティングを有する形態を含む、錠剤又はカプセル剤の形態で投与される、実施形態１１に記載の使用のための鉄（ＩＩＩ）－錯体化合物。

【０１６３】

１３．実施形態１～６のいずれか一つに定義された鉄（ＩＩＩ）錯体化合物を含有する、薬剤。

【０１６４】

１４．実施形態１～６のいずれか一つに定義された鉄（ＩＩＩ）錯体化合物及び生理学的に適合性の担体又は賦形剤少なくとも１種を含有する、薬剤。

【０１６５】

１５．実施形態１～６のいずれか一つに定義された鉄（ＩＩＩ）錯体化合物を、鉄代謝に作用するさらなる薬剤少なくとも１種と組み合わせて含有する組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/057071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/555 C07F15/02 A61P7/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHU, FENG ET AL: "Biosynthesis, characterization and biological evaluation of Fe(III) and Cu(II) complexes of neoaspergillic acid, a hydroxamate siderophore produced by co-cultures of two marine-derived mangrove epiphytic fungi", NATURAL PRODUCT COMMUNICATIONS , 6(8), 1137-1140 CODEN: NPCACO; ISSN: 1934-578X, 2011, XP009160418,	7,10-12
Y	page 1139, column 1, paragraph 4; compound 2 tables 1-2	1-6,8,9, 13
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 May 2013	23/05/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Renard, Delphine

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/057071

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OHKANDA ET AL: "N-Hydroxyamide-Containing Heterocycles. Part 5.1 Synthesis of Novel Hexadentate Ligands Composed of N-Hydroxy-2(1H)-pyrazinone, Aliphatic Diamine, and 1,1,1-Tris(carboxyethoxymethyl)ethane, and Properties of Their Ferric Complexes", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 47, 20 November 1995 (1995-11-20), pages 12995-13002, XP005254741, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/0040-4020(95)00839-Z	7,10-12
Y	3HOPRnCMe-ferric complex; compound 6 tables 1-2	1-6,8,9, 13

X	Junko Ohkanda ET AL: "Novel Iron Sequestering Agents: Synthesis and Iron-Chelating Properties of Hexadentate Ligands Composed of 1-Hydroxy-2(1H)-pyrimidinone, δ-Amino Carboxylic Acid, and Tris(2-aminoethyl)amine", J. Org. Chem, 30 May 1997 (1997-05-30), pages 3618-3624, XP055030457, DOI: 10.1021/jo961901m Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo961901m [retrieved on 2012-06-20]	7,10-12
Y	page 3618; compound HOPR figure 2 stability of iron complex; pages 3619-362	1-6,8,9, 13

X	J OHKANDA ET AL: "N-Hydroxyamide-Containing Heterocycles. Part 2. Synthesis and Iron(III) Complex-Forming Tendency of 1-Hydroxy-2(1H)-pyrimidinone and -pyrazinone", BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 66, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 841-847, XP055000884,	7,10-12
Y	page 842; compounds HOPR-H, HOPR-Me Iron(III) complex formation; stability constants of the iron(III) Complexes; pages 843-844 Measurement of the UV-Vis spectra; page 846	1-6,8,9, 13

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/057071

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yukio Maebayashi ET AL: "Isolation and structure of red pigment from Aspergillus ochraceus Wilh", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 January 1978 (1978-01-01), pages 1320-1322, XP055030367, Retrieved from the Internet: URL:http://ci.nii.ac.jp/els/110003623132.pdf?id=ART0004128721&type=pdf&lang=en&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1342516782&cp= [retrieved on 2012-06-19] figure Scheme I ----- Jing Hao ET AL: "First total synthesis of astechrome: novel hydroxamic acid with an indole-pyrazine skeleton", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 277-279, XP055030353, Retrieved from the Internet: URL:http://ci.nii.ac.jp/els/110003630922.pdf?id=ART0004138024&type=pdf&lang=en&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1342516855&cp= [retrieved on 2012-06-19] compounds 1-2, 9 Synthese von Verbindungen 1 and 9; page 279 Referenzen 2-3 für die Syntheze von Verbindung 2; page 277 ----- Arai Kunizo ET AL: "Metabolic products of Aspergillus terreus. VII. Astechrome: an iron-containing metabolite of the strain IFO 6123", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 1510-1517, XP055030361, Retrieved from the Internet: URL:http://ci.nii.ac.jp/els/110003633857.pdf?id=ART0004141421&type=pdf&lang=en&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1342516922&cp= [retrieved on 2012-06-19] Experimental - Catalytic Hydrogenation of Astechrome (I) with Pd/C; page 1514 compound Astechrome ----- -/--	1-13 1-13 1-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/057071

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Gemma Assante ET AL: "Isolation and structure of red pigments from Aspergillus flavus and related species, grown on a differential medium", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 785-787, XP055030365, Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jf00106a023 [retrieved on 2012-06-19] compound VI Experimental - Red Pigment VI; page 1321	1-13
Y	JING HAO ET AL: "Approach to the synthesis of astechrome", HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 35, no. 2, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 1279-1287, XP009160458, ISSN: 0385-5414 figure scheme 3; compounds 1, 13Fe, 2-Fe	1-13
Y	EP 0 120 670 A1 (NAT RES DEV [GB]) 3 October 1984 (1984-10-03) tables 2-3	1-13
Y	SUZUKI, SACHIKO ET AL: "Iron chelated cyclic peptide, ferrichrysin, for oral treatment of iron deficiency: solution properties and efficacy in anemic rats", INTERNATIONAL JOURNAL FOR VITAMIN AND NUTRITION RESEARCH , 77(1), 13-21 CODEN: IJVNAP; ISSN: 0300-9831, 2007, XP009160393, figure 1 the whole document	1-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/057071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0120670 A1	03-10-1984	CY 1504 A	03-08-1990
		DE 3475706 D1	26-01-1989
		DK 165984 A	25-09-1984
		EP 0120670 A1	03-10-1984
		GB 2136806 A	26-09-1984
		HK 5190 A	02-02-1990
		JP H0625120 B2	06-04-1994
		JP S59181258 A	15-10-1984
		SG 54389 G	08-12-1989
		US RE36831 E	22-08-2000
		US 4650793 A	17-03-1987

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2013/057071

Cover page, point 4: FE (III) -PYRAZINE COMPLEX COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF IRON DEFICIENCY SYMPTOMS AND HYPOFERRIC ANAEMIAS

[Supplemental sheet]

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-6, 8, 9, 13 (in full); 10-12 (in part)

Iron (III)-pyrazin-2-ol 1-oxide complex compounds or their pharmaceutically acceptable salts for use in the treatment and prevention of iron deficiency symptoms and hypoferric anaemias and the symptoms associated therewith.

2. Claims: 7 (in full); 10-12 (in part)

Iron (III) -pyrazin-2-ol 1-oxide complex compounds in solid form for use as medicaments.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/057071

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchengebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.

☐ Die zusätzlichen Recherchengebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.

☐ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/057071

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/555 C07F15/02 A61P7/06
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K C07F

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ZHU, FENG ET AL: "Biosynthesis, characterization and biological evaluation of Fe(III) and Cu(II) complexes of neoaspergillic acid, a hydroxamate siderophore produced by co-cultures of two marine-derived mangrove epiphytic fungi", NATURAL PRODUCT COMMUNICATIONS , 6(8), 1137-1140 CODEN: NPCACO; ISSN: 1934-578X, 2011, XP009160418,	7,10-12
Y	Seite 1139, Spalte 1, Absatz 4; Verbindung 2 Tabellen 1-2	1-6,8,9, 13

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. Mai 2013	23/05/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Renard, Delphine

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/057071

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OHKANDA ET AL: "N-Hydroxyamide-Containing Heterocycles. Part 5.1 Synthesis of Novel Hexadentate Ligands Composed of N-Hydroxy-2(1H)-pyrazinone, Aliphatic Diamine, and 1,1,1-Tris(carboxyethoxymethyl)ethane, and Properties of Their Ferric Complexes", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 51, Nr. 47, 20. November 1995 (1995-11-20), Seiten 12995-13002, XP005254741, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/0040-4020(95)00839-Z	7,10-12
Y	3HOPRnCMe-ferric complex; Verbindung 6 Tabellen 1-2	1-6,8,9, 13

X	Junko Ohkanda ET AL: "Novel Iron Sequestering Agents: Synthesis and Iron-Chelating Properties of Hexadentate Ligands Composed of 1-Hydroxy-2(1H)-pyrimidinone, ö-Amino Carboxylic Acid, and Tris(2-aminoethyl)amine", J. Org. Chem, 30. Mai 1997 (1997-05-30), Seiten 3618-3624, XP055030457, DOI: 10.1021/jo961901m Gefunden im Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo961901m [gefunden am 2012-06-20]	7,10-12
Y	Seite 3618; Verbindung HOPR Abbildung 2 stability of iron complex; Seiten 3619-362	1-6,8,9, 13

X	J OHKANDA ET AL: "N-Hydroxyamide-Containing Heterocycles. Part 2. Synthesis and Iron(III) Complex-Forming Tendency of 1-Hydroxy-2(1H)-pyrimidinone and -pyrazinone", BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, Bd. 66, 1. Januar 1993 (1993-01-01), Seiten 841-847, XP055000884,	7,10-12
Y	Seite 842; Verbindungen HOPR-H, HOPR-Me Iron(III) complex formation; stability constants of the iron(III) Complexes; Seiten 843-844 Measurement of the UV-Vis spectra; Seite 846	1-6,8,9, 13

	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/057071

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	Yukio Maebayashi ET AL: "Isolation and structure of red pigment from Aspergillus ochraceus Wilh", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1. Januar 1978 (1978-01-01), Seiten 1320-1322, XP055030367, Gefunden im Internet: URL:http://ci.nii.ac.jp/els/110003623132.pdf?id=ART0004128721&type=pdf&lang=en&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1342516782&cp= [gefunden am 2012-06-19] Abbildung Scheme I --- Jing Hao ET AL: "First total synthesis of astechrome: novel hydroxamic acid with an indole-pyrazine skeleton", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1. Januar 1994 (1994-01-01), Seiten 277-279, XP055030353, Gefunden im Internet: URL:http://ci.nii.ac.jp/els/110003630922.pdf?id=ART0004138024&type=pdf&lang=en&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1342516855&cp= [gefunden am 2012-06-19] Verbindungen 1-2, 9 Synthese von Verbindungen 1 and 9; Seite 279 Referenzen 2-3 für die Syntheze von Verbindung 2; Seite 277 --- Arai Kunizo ET AL: "Metabolic products of Aspergillus terreus. VII. Astechrome: an iron-containing metabolite of the strain IFO 6123", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1. Januar 1981 (1981-01-01), Seiten 1510-1517, XP055030361, Gefunden im Internet: URL:http://ci.nii.ac.jp/els/110003633857.pdf?id=ART0004141421&type=pdf&lang=en&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1342516922&cp= [gefunden am 2012-06-19] Experimental - Catalytic Hydrogenation of Astechrome (I) with Pd/C; Seite 1514 Verbindung Astechrome --- -/--	1-13 1-13 1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/057071

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	Gemma Assante ET AL: "Isolation and structure of red pigments from Aspergillus flavus and related species, grown on a differential medium", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1. Januar 1981 (1981-01-01), Seiten 785-787, XP055030365, Gefunden im Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jf00106a023 [gefunden am 2012-06-19] Verbindung VI Experimental - Red Pigment VI; Seite 1321	1-13
Y	JING HAO ET AL: "Approach to the synthesis of astechrome", HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 35, Nr. 2, 1. Januar 1993 (1993-01-01), Seiten 1279-1287, XP009160458, ISSN: 0385-5414 Abbildung scheme 3; Verbindungen 1, 13Fe, 2-Fe	1-13
Y	EP 0 120 670 A1 (NAT RES DEV [GB]) 3. Oktober 1984 (1984-10-03) Tabellen 2-3	1-13
Y	SUZUKI, SACHIKO ET AL: "Iron chelated cyclic peptide, ferrichrysin, for oral treatment of iron deficiency: solution properties and efficacy in anemic rats", INTERNATIONAL JOURNAL FOR VITAMIN AND NUTRITION RESEARCH , 77(1), 13-21 CODEN: IJVNAP; ISSN: 0300-9831, 2007, XP009160393, Abbildung 1 das ganze Dokument	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2013/057071

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0120670 A1	03-10-1984	CY 1504 A	03-08-1990
		DE 3475706 D1	26-01-1989
		DK 165984 A	25-09-1984
		EP 0120670 A1	03-10-1984
		GB 2136806 A	26-09-1984
		HK 5190 A	02-02-1990
		JP H0625120 B2	06-04-1994
		JP S59181258 A	15-10-1984
		SG 54389 G	08-12-1989
		US RE36831 E	22-08-2000
		US 4650793 A	17-03-1987

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP2013/ 057071

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-6, 8, 9, 13(vollständig); 10-12(teilweise)

Eisen(III)-pyrazin-2-ol 1-oxid-Komplexverbindungen oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Verwendung in der Behandlung und Prophylaxe von Eisenmangelerscheinungen und Eisenmangelanämien sowie der damit einhergehenden Symptome

---

2. Ansprüche: 7(vollständig); 10-12(teilweise)

Eisen(lll)-pyrazin-2-ol 1-oxid-Komplexverbindungen in fester Form zur Verwendung als Arzneimittel.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02	
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ	*25/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06	
Ａ６１Ｋ	*9/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/28	
Ａ６１Ｋ	*9/48*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 バルク トーマス
スイス連邦，ＣＨ－８０５０ チューリッヒ，ヴィクトリアシュトラーセ ５５
(72)発明者 ブーア ヴィルム
ドイツ連邦共和国，７８４６５ コンスタンツ，ツム キルヒヴァルト ２０
(72)発明者 ブルクハルト ズザンナ
スイス連邦，ＣＨ－８０４９ チューリッヒ，アッカーシュタインシュトラーセ ２０７
(72)発明者 ブルゲルト ミヒャエル
ドイツ連邦共和国，８８０４５ フリードリヒスハーフェン，アッペンツェラーシュトラーセ ２５
(72)発明者 カンクリーニ カミッロ
スイス連邦，ＣＨ－９０００ ザンクト・ガレン，フィヒテシュトラーセ １５
(72)発明者 デュレンベルガー フランツ
スイス連邦，ＣＨ－４１４３ ドルナハ，ドルネックシュトラーセ １２７
(72)発明者 フンク フェリクス
スイス連邦，ＣＨ－８４０４ ヴィンタートゥール，ドルフシュトラーセ １０
(72)発明者 ガイサー ペーター オットー
スイス連邦，ＣＨ－９０１４ ザンクト・ガレン，マルヴェエスシュトラーセ ８
(72)発明者 カロゲラキス アリス
スイス連邦，ＣＨ－８４００ ヴィンタートゥール，クルツシュトラーセ １
(72)発明者 マイヤー シモナ
スイス連邦，ＣＨ－９０５５ ビューラー，エック ６４３
(72)発明者 フィリップ エリク
スイス連邦，ＣＨ－９３２０ アルボン，シュヴァルベンシュトラーセ １
(72)発明者 ライム シュテファン
スイス連邦，ＣＨ－８４０４ シュターデル ヴィンタートゥール，グルントホーフシュトラーセ ６８
(72)発明者 ジーベル ディアナ
スイス連邦，ＣＨ－９０３０ アブトヴィル，ロスヴァイトシュトラーセ ３ａ
(72)発明者 シュミット イェルク
スイス連邦，ＣＨ－９４２５ タール，ハイドラーシュトラーセ ７

(72)発明者　シュヴァルツ　カトリン
スイス連邦，ＣＨ－９０００　ザンクト・ガレン，リンゲルベルクシュトラーセ　４

Ｆターム(参考) 4C076 AA36 AA44 AA45 AA60 BB01 CC14 FF67
4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 HA28 MA01 MA04 MA52 NA06 ZA08
ZA12 ZA16 ZA36 ZA55 ZA66 ZA67 ZC21