

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	458991	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20-5-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 23 486.6		26-5-76		Rep.Fed.AL.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
----	---------------------	----	-----------------------------	----	-----------------------------------

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,5,5-TRIMETILHEXANOIL- -FERROCENO"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
	HOE 76/F 119

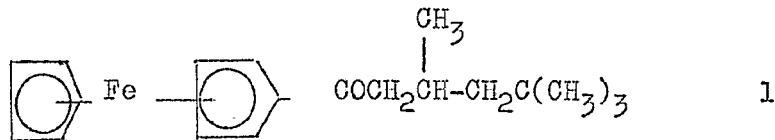
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Rudolf Lattrell, Prof. Dr. Heinrich Kief y Dr. Hermann Bähr

73	TITULAR (ES)
----	--------------

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
	(P.-65.820)

1 El invento concierne al 3,5,5-trimetilhexanoil-
-ferroceno de la fórmula



que se caracteriza por su extraordinaria actividad en el
tratamiento de fenómenos de déficit de hierro y de anemias
sideroprivas o ferropenias.

10 El invento concierne además a un procedimiento
para la preparación del derivado de ferroceno de la fórmula
I, a preparados farmacéuticos que lo contienen o que
consisten en él, así como a su utilización en un medicamen-
to o como un medicamento.

15 El procedimiento para la preparación del 3,5,5-
trimetilhexanoil-ferroceno está caracterizado porque se ha-
ce reaccionar ferroceno con halogenuro de ácido isononanoi-
co o con anhídrido de ácido isononanoico en un disolvente
inerte en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts.

20 Se conocen procedimientos para la preparación de
ferroceno acilado (patentes británicas 869.504, 819.108).
Según estos procedimientos se hace reaccionar ferroceno con
el correspondiente cloruro de ácido o anhídrido de ácido en
condiciones de Friedel-Crafts, es decir en presencia de --
25 ácidos de Lewis tales como tricloruro de aluminio, trifluo

1 ruro de boro, cloruro de zinc, fluoruro de hidrógeno o áci-
do polifosfórico, en disolventes, que son inertes en las
condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, sulfuro
de carbono, éteres, nitrometano, cloruro de etileno.

5 Cuando se trabaja con cloruro de aluminio se ob-
tienen en tal caso de modo preferente compuestos diacíli-
cos, mientras que resultan compuestos monoacíclicos en pre-
sencia de fluoruro de hidrógeno o ácido polifosfórico.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento se lle-
va a cabo preferiblemente con cloruro de ácido isononanoi-
co en presencia de cloruro de aluminio y cloruro de metile-
no en calidad de disolvente.

15 En la preparación del compuesto I de acuerdo con
el invento resultó sorprendente que éste pudiera obtenerse
con buen rendimiento en forma de compuesto de ferroceno mo-
noacíclico en el caso de utilizarse cloruro de aluminio en
las condiciones de ensayo utilizadas. El cloruro de alumi-
nio tiene frente a la utilización de, por ejemplo, fluoru-
ro de hidrógeno, la ventaja de la manipulación menos peli-
20 grosa y de la posibilidad de dosificación más fácil.

Según el procedimiento de acuerdo con el invento
se hace reaccionar ferroceno con halogenuro de ácido isono-
nanoico o anhídrido de ácido isononanoico, que es utiliza-
do en una cantidad por lo menos equimolar o en un exceso
25 hasta de 10%, en un disolvente inerte tal como dicloruro de

1 metileno, dicloruro de etileno, sulfuro de carbono y pre-
feriblemente en presencia de tricloruro de aluminio, cuya
cantidad corresponde a la cantidad utilizada de halogenuro
o anhídrido de ácido isononanoico (cantidades equimolares).

5 La reacción se lleva a cabo entre -30 y 80°C , --
preferiblemente entre -10 y 30°C .

En el caso de la realización preferente del pro-
cedimiento, o bien se puede disponer previamente ferroceno
y cloruro de aluminio en cloruro de metileno y añadir gota
10 a gota el cloruro de ácido, o bien se puede añadir a la --
suspensión del cloruro de aluminio en cloruro de metileno
una mezcla de ferroceno y cloruro de ácido, disuelta en --
cloruro de metileno. Se forma con buen rendimiento un pro-
ducto especialmente puro, si a la solución de ferroceno en
15 cloruro de metileno se añade gota a gota una mezcla de clo-
ruro de ácido y cloruro de aluminio en cloruro de metileno,
o si a una solución de ferroceno y cloruro de ácido isono-
nanoico en cloruro de metileno se añade en porciones clo-
ruro de aluminio.

20 El compuesto de acuerdo con el invento es extraor-
dinariamente eficaz en el tratamiento de fenómenos de défi-
cit de hierro y anemias sideroprivas o ferropenias (anemias
provocadas por extracciones de sangre repetidas). Así, las
consecuencias de una dieta con déficit de hierro en el caso
25 de ratas jóvenes machos, tales como el desarrollo retardado

- 1 de peso corporal, fuerte disminución de la hemoglobina, del
hematocrito y del hierro en el suero así como disminución,
en menor grado, del número de eritrocitos, se compensan ---
completamente con administraciones de este compuesto con
5 un contenido de hierro de 1,6 mg/animal el 1º y el 3^{er} día
y, en cada caso, de 5,2 mg de hierro/animal el 27º y 29º
día de ensayo hasta el final del ensayo el día 46º. Este
efecto resulta también en ratones jóvenes alimentados con
déficit de hierro y con un peso inicial promedio de 11,8 g.
10. La anemia de la rata, provocada por seis extracciones de
sangre en el curso de 12 días, puede compensarse con tres
administraciones de 150 mg del compuesto por Kg de peso --
corporal en el curso de 14 días manteniendo al mismo tiem-
po una dieta exenta de hierro. En este caso, las ratas
15 muestran al final del ensayo, frente a animales de control
del mismo peso y alimentados de forma normal, índices de
ferritina hepática aumentados y un contenido de hierro más
elevado de la ferritina hepática.

20 El compuesto es bien resorbido después de adminis-
tración por vía peroral. La segregación de sustancia inal-
terada en la orina se encuentra en el caso de la rata, des-
pués de una dosis única de 300 mg/kg, debajo del límite del
uno por mil. La sustancia se caracteriza además por una
toxicidad muy baja. La dosis letal media se encuentra, en
25 el caso de la rata, en 8.260 mg/kg y, en el caso del ratón,

1 en 2.950 mg/kg (administrado en Miglyol 812).

El compuesto es metabolizado en el hígado, es decir, el hierro es liberado de él y es incorporado en ferritina y, en caso de dosis repetidas en ferritina y lisosomal, en hemosiderina. En el caso de animales normales, las dosis repetidas del compuesto conducen a una sobrecarga de hierro en el organismo. La dosis única o doble induce una síntesis de apoferritina más pronunciada de las células hepáticas y origina un contenido de hierro más elevado de la ferritina hepática. Este mecanismo, demostrable por determinación bioquímica de la proteína de ferritina y de su contenido de hierro, se determinó cuantitativamente en ratas, cobayas y perros de la raza Beagle y se confirmó a través de ensayos comparativos histológicos. En este caso, el aumento y el contenido de hierro más elevado de la ferritina pueden reconocerse en una reacción con azul de Berlín como una formación de matiz azul uniforme del citoplasma de las células hepáticas, y la hemosiderina eventualmente formada puede reconocerse en forma de gránulos fines de color azul.

En esta capacidad de aumentar la cantidad de hierro del hígado aprovechable para la formación de sangre, el compuesto de acuerdo con el invento es claramente superior a los compuestos de ferroceno conocidos. Esto lo muestran investigaciones comparativas con los derivados de ferroceno

1 2 a) - d) descritos en las patentes británicas números --
819.108 y 869.504, siendo 2 d) según los datos bibliográ-
ficos (Brit. J. Pharmacol. 24, 352, 1965) óptimo especial-
mente en lo que se refiere a la posibilidad de aprovecha-
5 miento del hierro.

2 a.) Hexahidrobencoil-ferroceno

2 b.) 1,1'-di-(3,5,5-trimetil-hexanoil)-ferroceno

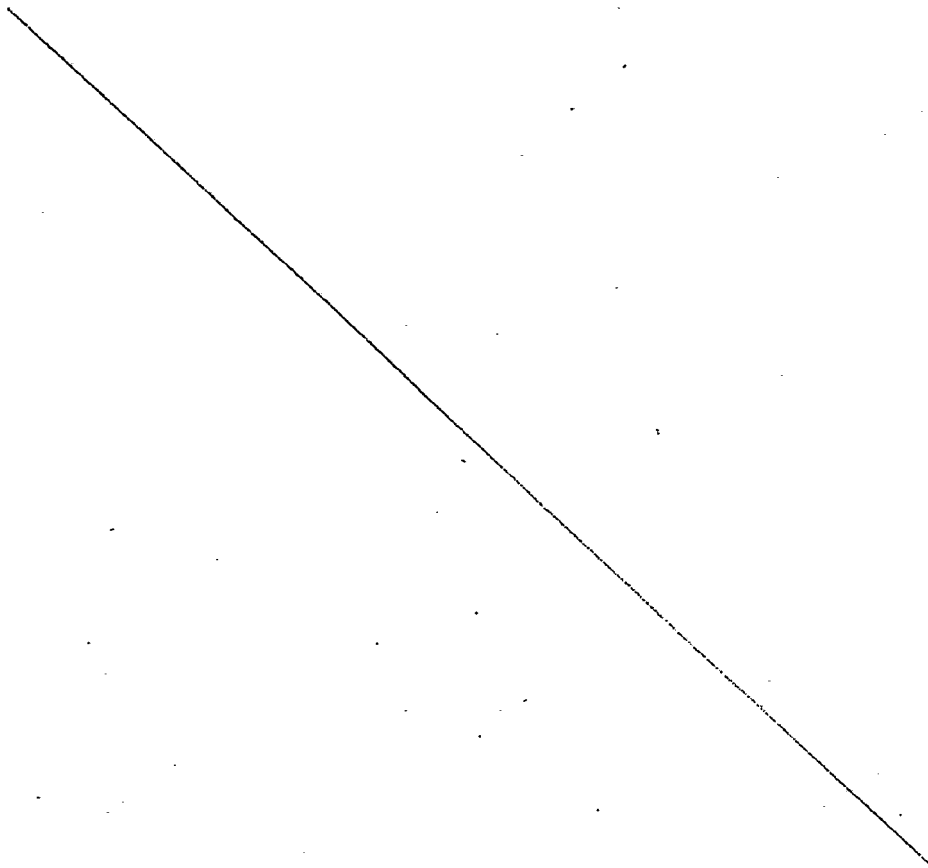
2 c.) 1,1'-di-hexahidrobencoil-ferroceno

2 d.) 1,1'-di-neopentilferroceno

10 Los compuestos fueron administrados a 6 ratas ma-
chos y 6 ratones machos en 2 días sucesivos en dosis indi-
viduales, que corresponden a un contenido de hierro de --
52,2 mg de Fe por kg de animal. Los animales fueron muer-
tos 24 horas después de la segunda administración.

15 Por examen histológico, el compuesto de acuerdo
con el invento manifiesta frente a 2 a) y 2 b) un aumento
esencialmente más intenso que la ferritina hepática, pu-
diéndose observar granitos individuales de hemosiderina.
Los compuestos 2 c) y 2 d) no producen ningún desarrollo
20 histológicamente reconocible de la ferritina hepática. Es-
tos descubrimientos fueron confirmados por la determina-
ción cuantitativa de la proteína de ferritina hepática así
como del contenido de hierro de la misma (véase tabla). --
Para ello se aísla ferritina desde el hígado mediante des-
25 naturalización por calor, fraccionamiento con sulfato de

- 1 amonio y filtración a través de gel, la proteína se determina por análisis de aminoácidos y el contenido de hierro se determina por absorción atómica. A partir de los valores de la tabla puede verse que la proteína de ferritina
- 5 y la saturación con hierro de la ferritina después de administración del compuesto 1 de acuerdo con el invento ha -- aumentado de modo esencialmente más intenso en comparación con los compuestos conocidos 2 a) - d).



TABLA, Análisis de la ferritina a partir de hígados de ratas 1)

Sustancia	Hierro de ferritina ug/g de tejido	Proteína de ferritina ug/g de tejido	Proporción de hierro/proteína	Dosis mg/kg 2)
1	652	761	0,85	2 x 300
2 a	209	479	0,43	2 x 277
2 b	148	567	0,26	2 x 436
2 c	94	224	0,42	2 x 380
2 d	61	130	0,38	a x 305
Testigo	59	365	0,16	---

1) Valores promedios de 6 animales

2) Corresponde a 52,2 mg de Fe/kg de animal

1 El compuesto de acuerdo con el invento es utili-
zado como componente activo en preparados farmacéuticos,
prefiriéndose preparados para la administración por vía
oral. Los preparados pueden contener la sustancia activa
5 por sí sola o en mezcla con otras sustancias. La magnitud
de la dosis administrada depende evidentemente del tipo
del tratamiento deseado y del modo de administración. En
el caso de administración por vía oral se logran resulta-
dos satisfactorios con dosis de 10-300 mg de sustancia ac-
10 tiva por kg de peso corporal de animal; en el caso de hom-
bres la dosis diaria varía entre 50 y 1.000 mg de sustan-
cia activa por hombre, pudiendo añadirse, preferiblemente
de una a tres veces por día dosis individuales de 50 a --
1.000 mg, especialmente de 50 a 250 mg.

15 Como formas de preparados para la administración
por vía oral entran en consideración, por ejemplo, table-
tas, cápsulas enchufables, suspensiones o soluciones alco-
hólicas u oleosas. Excipientes inertes apropiados para ta-
bletas y grageas son, por ejemplo, carbonato de magnesio,
20 lactosa, ácido esteárico, azúcar de leche, fécula de maíz,
~~con adición de otras sustancias tales como por ejemplo es-~~
tearato de magnesio. En tal caso la administración puede
efectuarse en forma de granulado seco o en forma de granu-
lado húmedo. Como sustancias excipientes o disolventes --
25 oleosas entran en consideración principalmente aceites ve-

1 getales, animales o sintéticos tales como aceite de hígado de bacalao o aceite de girasol.

5 El compuesto activo puede ser formulado también para formar una pasta, goma para mascar o tabletas para -- mascar, para formar una ampolla bebestible o también en -- combinación con agentes nutritivos. Las formas de preparados pueden contener también otros componentes farmacológicamente activos tales como vitaminas, por ejemplo vitamina B₁₂, vitamina C o ácido fólico, analgésicos tales como aspirina o agentes antihelmínticos. Los preparados pueden contener además, como aditivos, agentes de conservación y estabilización, sustancias adulcorantes o sustancias aromáticas. Una forma de preparado apropiada para la administración por vía oral la constituyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina, que contienen una solución de 150 mg de la sustancia activa, disueltos en migliol. El invento es explicado por los siguientes ejemplos.

10

15

Ejemplo 1

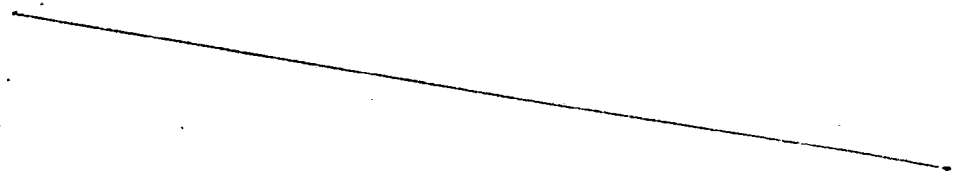
20 A una solución, enfriada a 5º, de 37,2 g (0,2 moles) de ferroceno y 39 g (0,22 moles) de cloruro de ácido isononanoico en 600 ml de cloruro de metileno se añaden en porciones durante 15 minutos 29,3 g (0,22 moles) de AlCl₃.

25 Se agita posteriormente durante 1 3/4 horas a 10 hasta 15º, la solución coloreada de violeta se vierte en 1,5 litros de hielo/agua, se agita, la fase orgánica se se-

1 para y se lava sucesivamente con solución acuosa de bicar-
bonato de sodio saturada con agua y luego dos veces más --
con agua. El residuo oleoso de la fase orgánica es disuel-
to en 100 ml de metanol. Tras añadir 500 ml de agua pre-
5 cipita un aceite, que cristaliza después de triturar. La --
papilla cristalina bruta es filtrada con succión, lavada
con agua, enfriada y lavada una vez con 100 ml, y luego --
con 50 ml de metanol a -60° . El producto de color rojo,
que queda, funde después del secado a $43-45^{\circ}\text{C}$. A partir
10 del residuo oleoso de las aguas de lavado metanólicas se
aisla una cantidad adicional de 3,5,5-trimetilhexanoil-fe-
rroceno.

Ejemplo 2

A 37,2 g de ferroceno en 400 ml de cloruro de me-
15 tileno se añade gota a gota durante una hora a 15° una mez-
cla de 29,3 g de AlCl_3 y 39 g de cloruro de ácido isonona-
noico en 200 ml de cloruro de metileno. Después de repo-
sar durante 4 horas a 25° se extrae por agitación con 1 li-
tro de hielo/agua, la fase orgánica es separada y lavada
20 con agua, con solución de NaHCO_3 y nuevamente con agua. El
compuesto es aislado como en el Ejemplo 1. El producto de
color rojo tiene un punto de fusión de $44-45^{\circ}\text{C}$.



REIVINDICACIONES

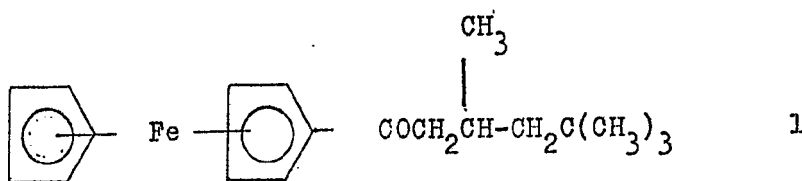
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 3,5,5-trimetilhexanoil-ferroceno de la fórmula

15



20

caracterizado porque se hace reaccionar ferroceno con halogenuro de ácido isononanoico o con anhídrido de ácido isononanoico en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar ferroceno con cloruro de ácido isononanoico.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro de aluminio.

5 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque en calidad de disolvente inerte se emplea cloruro de metileno.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de un medicamento, que consta o contiene 3,5,5-trimetilhexanoil-ferroceno según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se lleva 3,5,5-trimetilhexanoil-ferroceno a una forma apropiada de administración.

6ª.- "PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE 3,5,5-TRIMETILHEXANOIL-FERROCENO".

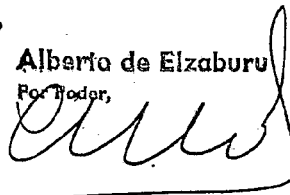
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

20 Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



25

10087

MPB.-