

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771642 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 771642

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 24.05.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 24.05.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.11.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

26.05.1976 DE 2623487

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 02 300 6230 Frankfurt/Main 80, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lattrell, Rudolf, Königstein, SAKSA, (DE)

2 • Kief, Heinrich, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Bähr, Hermann, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

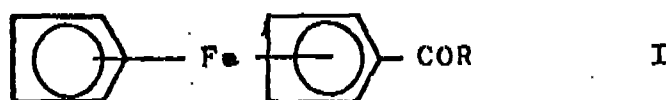
Ferroseenijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Ferrocenderivat och förfarande för deras framställning

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

Ferroseenijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi -
Ferrocenderivat och förfarande för deras framställning

Keksintö koskee ferroseenijohdannaisia, joiden kaava I on



joilla on epätavallisen tehokas vaikutus hoidettaessa raudanpuute-
ilmiöitä ja raudan puutteesta johtuvaa anemiam.

Kaavassa R merkitsee sykloalkenyylitähdettä, jossa on 5-7 hiili-
atomia, jossa etyleeninen kaksoissidos ei ole CO-ryhmän naapuriase-
massa, tai 5-7 hiiliatomista sykloalkenyylitähdettä, jossa on substi-
tuentteina yksi tai useampi alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenyyl-,
bentsyyli tai kloori, jossa etyleeninen kaksoissidos ei ole CO-ryh-
män naapuriasemassa.

Suosittelavina tähteinä R tulevat kysymykseen: 2-sykloheksen-1-
yyli-, 3-sykloheksen-1-yyli-, 2-syklopenten-1-yyli- sekä 3-syklo-
penten-1-yyli- tai -yhtye samoin kuin vastaavat tähteet, joissa on substitu-
enttina metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli tai tert.
butyyli.

Kysymykseen tulevina kaavan I mukaisina yhdisteinä mainittakoon esimerkiksi: 4-ferrosenoyyli-syklohekseeni, 4-ferrosenoyyli-4-metyyli-syklohekseeni, 4-ferrosenoyyli-5-metyyli-syklohekseeni, 4-ferrosenoyyli-3,6-dimetyyli-syklohekseeni, 4-ferrosenoyyli-1-metyyli-syklohekseeni, 4-ferrosenoyyli-4-isopropyyli-syklohekseeni, 4-ferrosenoyyli-2-tert.-butyyli-syklohekseeni, 3-ferrosenoyyli-2,4,4-trimetyyli-syklohekseeni, 3-ferrosenoyyli-5-tert.-butyyli-syklohekseeni, 3-ferrosenoyyli-syklopenteeni, 3-ferrosenoyyli-1-metyyli-syklopenteeni, 4-ferrosenoyyli-syklopenteeni, 4-ferrosenoyyli-4,5,5-trimetyyli-syklopenteeni.

Keksintö koskee edelleen menetelmää kaavan I mukaisten ferroseenijohdannaisten valmistamiseksi, farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät niitä tai ovat niitä sekäniiden käyttöä lääkeaineessa tai lääkeaineena.

Näiden ferroseenijohdannaisten valmistusmenetelmä on tunnettu siitä, että ferroseenin annetaan reagoida kaavan $R-CO$ -halogeeni mukaisen happohalogenidin tai kaavan $(RCO)_2O$ mukaisen happoanhydridin kanssa neutraalissa liuottimessa Friedel-Crafts-katalyytin läsnäollessa.

Asyloitujen ferroseenien valmistusmenetelmät ovat periaatteessa tunnettuja, joissa menetelmissä diasyloituja ferroseeneja syntyy lähinnä aluminiumkporidin läsnäollessa ja monoasyloituja ferroseeneja lähinnä käytettäessä fluorivetyä tai polyfosforihappoa (Engl. patentit 869 504; 819 108). Valmistettaessa kaavan I keksinnön mukaisia yhdisteitä oli sen vuoksi yllättävää, että näitä voidaan saada monoasyyliferroseenijohdannaisina hyvin saannoin myös aluminiumkloridia käytettäessä. Esim. fluorivedyn käyttöön verrattuna aluminiumkloridin etuna on vaarattomampi käsittely ja helpompi annosteltavuus.

Suosittelavana menetelmänä yhdisteiden I valmistamiseksi on ferroseenin reaktio happokloridien $RCOCl$ tai happoanhydridien $(RCO)_2O$ kanssa neutraaleissa liuottimissa kuten metyleenidikloridissa, etyleenidikloridissa, rikkihiilessä, aluminiumtrikloridin läsnäollessa. Hapojohdannaista käytetään ferroseenin suhteen ainakin ekvimolaarisin määrin, enintään 10 % ylimäärin, aluminiumkloridia määrin, jotka vastaavat käytettyä hapojohdannaisten määrää. Reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa välillä $-30 - +60^{\circ}C$, lähinnä välillä $-10 - +20^{\circ}C$.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan lähinnä happokloridia käyttäen aluminiumkloridin läsnäollessa ja metyleenidikloridin ollessa liuottimena.

Suosittelavassa menetelmän suoritusmuodossa ferroseeni ja aluminiumkloridi voidaan joko panna ensin metyleenidikloridin joukkoon ja

happokloridi lisätä sittentiputtamalla tai aluminiumkloridin metyleenikloridi-suspensioon voidaan lisätä ferroseenin ja happokloridin seosta metyleenikloridiin liuotettuna. Erityisen puhdasta tuotetta syntyy hyvin saannoin silloin kun ferroseenin metyleenikloridiliuokseen lisätään tiputtamalla happokloridin ja aluminiumkloridin seosta metyleenikloridiin liuotettuna tai lisättäessä ferroseenin ja happokloridin metyleenikloridiliuokseen annoksittain aluminiumkloridia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat raudanpuuteilmiöiden sekä raudan puutteesta aiheutuvan anemian hoitamiseen.

Suun kautta antamisen jälkeen raudanpuute tasaantuu lyhyessä ajassa seurauksena ionin muodossa olevan raudan kierrosta suolen normaalin säännöstelymekanismin vaikutuksesta. Siten rotilla ja hiirillä ruokavalion raudan puutteesta aiheutuvat seuraukset kuten alentunut kehonpaino, hemoglobiinin, verisolujen tilavuuden, seerumin rautapitoisuuden samoin kuin punasoluluvun pieneneminen kompensoituvat täydellisesti kun keksinnön mukaista yhdistettä on annettu kerran annoksena, joka vastaa noin 2 mg rautaa eläintä kohden. Keksinnön mukaiset yhdisteet imeytyvät suun kautta annettuina hyvin, muuttumattoman aineen eroittuminen virtsaan on useimmiten vähäisempi kuin 1 %. Yhdisteiden myrkyttömyys on erinomainen, siten esim. 4-ferrosenoyylisykloheksenin LD₅₀-arvo hiirillä on 2000 mg/kg ja 3000 mg/kg rotilla. Kuten ferritiinimunavalkuaisen biokemiallisen määrityksen sekä fämän raudankyllästysasteen avulla voidaan osoittaa, yhdisteet metaboli-soituvat täydellisesti maksassa, so. rauta vapautuu ja varastoituu hemoglobiinin muodostumisen kannalta arvokkaassa varastomuodossa, so. maksaferritiinin muodossa ja milloin lisättyä ainetta on ylimäärin, ferritiininä sekä verirautana. Näitä löytöjä tukevat histologiset vertailututkimukset, jolloin maksaferritiinin lisääntyminen on todettavissa Herliinin-sini-reaktion avulla maksasolujen solulimojen tasisena sinisävynä ja muodostunut verirauta hienojakoisena sinisenä jyväisyytenä.

Tämän kykynsä osalta lisätä maksassa veren muodostumisen kannalta arvokkaan raudan määrää, keksinnön mukaiset yhdisteet ovat yksiselitteisesti parempia kuin tunnetut ferroseenijohdannaiset. Tätä osoittavat vertailevat tutkimukset 4-ferrosenoyylisykloheksenillä

(1, R = ) engl.patenteissa n:o 819 108 ja 869 504 selostettuja

ferroseenijohdannaisia 2a-d käytettäessä jolloin 2d kirjallisuustieto-

jen (Brit.J.Pharmacol. 24, 352, 1965) mukaan on optimaalinen, erityisesti raudan hyväksikäytön suhteen.

- 2a) heksahydrobentsoyyliferroseeni
- 2b) 1,1'-di-(3,5,5-trimetyyli-heksanoyyli)-ferroseeni
- 2c) 1,1'-di-heksahydrobentsoyyliferroseeni
- 2d) 1,1'-di-neopentyyliferroseeni.

Yhdisteitä annettiin kuudelle urosrotalle ja kuudelle uros-
hiirelle kahtena peräkkäisenä päivänä yksittäisinä annoksina, joiden
rautapitoisuus vastaa 52,2 mg Fe eläimen kiloa kohden. Eläimet tapet-
tiin kun toisesta annosta oli kulunut 24 tuntia. Keksinnön mukainen
yhdiste 1 ($R = -\text{C}_6\text{H}_5$) osoittaa histologisesti yhdisteisiin 2a ja 2b
verrattuna oleellisesti voimakkaampaa maksaferritiinin lisääntymistä,
lisäksi on havaittavissa yksityisiä verirautajyväsia. 2c ja 2d eivät
aiheuta mitään histologisesti todettavaa maksaferritiinin lisäänty-
mistä. Ferritiini-proteiinin sekä tämän rautapitoisuuden kvantita-
tiivinen määrittäminen vahvistavat näitä havaintoja (taulukko). Tämän li-
säksi määritetään maksan ferritiini lämpödenaturoimalla, ammonium-
sulfaattifraktioimalla ja geelisuodatuksella eristettynä, proteiini
aminohappoanalyysin avulla ja rautapitoisuus atomiabsorptioanalyysin
avulla.

Taulukko: Rotan maksan ferritiinin analyysi 1)

Aine	Ferritiini-rauta ug/g kudosta	Ferritiini- munavalk. ug/g kudosta	Suhde rauta/prote- iini	Annos ²⁾ mg/kg
1	1133	950	1.19	2 x 275
2 a	209	475	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	2 x 305
kontrolli	59	365	0.16	

5

1) keskiarvo kuuden eläimen osalta

2) vastaa 52,5 mg Fe/eläimen painon kiloa kohden.

Taulukosta havaitaan, että keksinnön mukaisen yhdisteen 1 ($R = \text{C}_6\text{H}_5$) antamisen jälkeen ferritiini-proteiinin määrä sekä tämän rautapitoisuus on lisääntynyt selvästi voimakkaammin kuin tunnettuja yhdisteitä 2a-d käytettäessä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään aktiivisina komponentteina farmaseuttisissa valmisteissa, jolloin suun kautta annettaviksi tarkoitettut preparaatit ovat suositeltavimpia. Preparaatit voivat sisältää vaikutusainetta sellaisenaan tai seoksena muiden aineiden kanssa. Annettavan annoksen määrä riippuu luonnollisestikin halutun hoidon laadusta ja antotavasta. Suun kautta annettaessa tyydyttäviä tuloksia saavutetaan annosten ollessa 10 - 300 mg aktiivista ainetta eläimen kehonpainon kiloa kohden, ihmisillä päivittäinen annos vaihtelee välillä 50 - 1000 mg aktiivista ainetta ihmistä kohden, jolloin 50 - 1000 mg:n yksittäisannoksia, erityisesti 50 - 250 mg:n annoksia voidaan antaa lähinnä yksi - kolme kertaa päivässä.

Suun kautta annettaviksi tarkoitettuina valmistemuotoina tulevat kysymykseen esim. tabletit, pistokapselit, alkoholi- tai öljysuspensiot tai liuokset. Tabletteihin ja lääkerakeihin soveltuvia neutraaleja kantajia ovat esim. magnesiumkarbonaatti, laktoosi, steariinihappo, maitosokeri, maissitärkkelys, lisäyksinä muita aineita, kuten esim. magnesiumstearaatti. Valmistus voi tällöin tapahtua sekä kuiva- että märkägranulaateiksi. Öljymäisinä kantajina tai liuottimina tulevat kysymykseen erityisesti kasvisöljyt, eläinöljyt tai synteettiset öljyt, kuten kalanmaksaöljy tai aurin-gonkukkaöljy.

Aktiivisista yhdisteistä voidaan valmistaa myös pastaa, purukumia tai purutabletteja, juoma-ampulleja tai myös seoksia ravinto-aineidenkanssa. Valmistemuodot voivat sisältää myös muita farmakologisesti aktiivisia komponentteja kuten vitamiineja, esim. vitamiinia B₁₂, vitamiinia C tai Fol-happoa, analgeettisia aineita kuten asetyylisalisyylihappoa tai matolääkkeitä. Preparaatit voivat edelleen sisältää lisäaineina konservointi- ja stabilointiaineita, makeutusaineita tai aromiaineita. Sopiva suun kautta käytettävä valmiste-muoto on esim. gelatiinikapseli, joka sisältää liuosta, jossa on 137 mg 4-ferrosenoyylisykloheksenia liuotettuna Myglioliin.

Keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein:

Esimerkki 1

4-ferrosenoyyli-syklohekseeni

Seos, jossa on 140 g (0,75 moolia) ferroseenia ja 120 g (0,83 moolia) 3-syklohekseeni-1-karbonihappokloridia 2,2 litrassa metyleenikloridia jäähdytetään -10°C :seen ja sitten lisätään $-10 - 5^{\circ}\text{C}$:ssa 45 minuutinaikana annoksittain 107 g (0,8 moolia) aluminiumtrikloridia. Sen jälkeen sekoitetaan 3 tuntia -5°C :ssa, sitten lisätään 2 l jäävettä ja sekoitetaan 15 minuuttia. Orgaaninen faasi eroitetaan, pestään perätysten vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja uudelleen vedellä. Liuotin poistetaan vakuuissa, öljymäinen jäännös liuotetaan 500 ml:aan petrolieetteriä ($40 - 80^{\circ}\text{C}$). Hiertämisen jälkeen saostuu kideletettä, joka suodatetaan yön paikoillaanolon jälkeen. Kaksi kertaa petrolieetterillä suoritettun pesun jälkeen saadaan 161 g punaista kiteistä tuotetta, jonka sulamispiste on $75 - 76^{\circ}\text{C}$.

Emäliuoksesta saadaan eristetyksi piigeeilillä kromatografioiden ja tolueenilla eluoiden vielä 31 g tuotetta (R_f -arvo = 0,3).

Esimerkki 2

3-ferrosenoyyli-1-metyyli-syklohekseeni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti metyleenikloridissa 0°C :ssa ferroseenista, 3-metyyli-2-syklohekseeni-1-karbonihappokloridista ja aluminiumkloridista. Yhdistettä saadaan 82 %:n saannoin punaisena öljynä.

Esimerkki 3:

4-ferrosenoyyli-4-isopropyli-syklohekseeni

Valmistetaan ferroseenista, 1-isopropyli-3-syklohekseeni-1-karbonihappokloridista ja aluminiumkloridista metyleenikloridissa 0°C :ssa esimerkin 1 mukaisesti.

Punaiseksi värjäytynyttä öljyä, saanto 55 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 4:

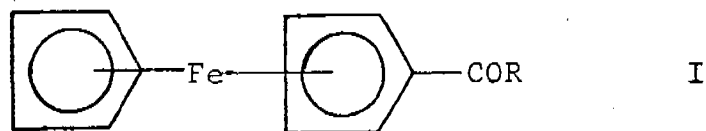
4-ferrosenoyyli-2,3,3-trimetyyli-syklopenteeni

Valmistetaan ferroseenista, 2,2,3-trimetyyli-3-syklopenteeni-1-karbonihappokloridista ja aluminiumkloridista metyleenikloridissa 0°C :ssa esimerkin 1 mukaisesti.

Tummanpunaista öljyä, saanto 72 % teoreettisesta määrästä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten ferroseenijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa R merkitsee sykloalkenyylitähdettä, jossa on 5-7 hiiliatomia, jossa kaksoissidos ei ole CO-ryhmän naapuriasemassa, tai 5-7-hiiliatomista sykloalkenyylitähdettä, jossa on substituentteina yksi tai useampi alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli tai kloori, ja jossa kaksoissidos ei ole CO-ryhmän naapuriasemassa, t u n n e t t u siitä, että ferroseenin annetaan reagoida vastaavan happohalogenidin tai happoanhydridin kanssa neutraalissa liuotuksessa Friedel-Crafts-katalyytin läsnäollessa,

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ferroseenin annetaan reagoida vastaavan happokloridin kanssa,

3. Patenttivaatimuksien 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan alumiinikloridin läsnäollessa.

4. Patenttivaatimuksien 1, 2 ja 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että neutraalina liuottimena käytetään metyleenidikloridia.

5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa välillä $-30 - +60^{\circ}\text{C}$.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

3302/74

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

5. 8. 82.

_____ Heller

Allekirjoitus