

URZĄD PATENTOWY



CO7 f 9/70

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

№ 824.

Kl. 12 q₃₂

**Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning,
Höchst n. M. (Niemcy).**

Sposób otrzymywania trwałych w roztworze związków arsenowych.

Zgłoszono: 30 grudnia 1921 r.

Udzielono: 22 października 1924 r.

Pierwszeństwo: 13 stycznia 1921 r. (Niemcy).

Znaleziono, że można osiągnąć powstawanie trwałych związków arsenowych przez połączenie pochodnych arsenobenzolów, łącząc związki sulfoksyłowe z takimi aminami związków sulfoksyłowych, które nie są pochodnymi arsenobenzolu. Przyczem uczyniono godne uwagi spostrzeżenie, że przez łączenie takich związków sulfoksyłowych, jakimi są, np., niektóre aminofenole i ich etery alkilowe, zyskuje się zupełnie szczególne nowe działanie biologiczne. Zmiana biologiczna polega na tem, że dawka dopuszczalna (dosis tolerata) jest znacznie większa, a więc działanie trujące mniejsze, niż to wynika z obliczenia dawek dopuszczalnych składników bez jednoczesnego istotnego obniżenia wartości leczniczej. Tak, np., oka-

zuje się, że przez połączenie 1-fenilo-p-arsenobenzolo- 5-pyrazolono- 2—3-dwumetylo-4-iminometylenosulfoksyłatu z p-oksyfenylenoiminoimonometylenosulfoksyłatu (patrz przykład 1), otrzymamy nie dawkę, zawierającą, jak należało przypuszczać, wartość średnią poszczególnych składników, lecz prawie cztery razy większą dawkę dopuszczalną (dosis tolerata). Zarazem wykryto również nieoczekiwane zjawisko, że pomimo domieszki pozabawionych arsenu związków sulfoksyłowych nie działających na spirochaety, chociaż w przybliżeniu ciężar absolutny niezbędny do leczenia na kg wagi ciała zwierzęcia został ten sam, jednak działanie lecznicze, przerachowane na zawartość arsenu, wzrosło prawie czterokrotnie. Szczególniej-

szą wagę w charakterze dowodu powstawania nowego, nieoczekiwanego działania chemoterapeutycznego podobnych preparatów posiada okoliczność, że pochodne arsenobenzolu, które prawie zupełnie nie działają na trypanosomy, jak 1-fenylo-p-arsenobenzolo-5-pyrazolono-2-3-dwumetyloiminometylenosulfoksylat przez połączenie nie działającego również na trypanosomy p-oksyfenylenoiminometylenosulfoksylatu, otrzymano działanie na trypanosomy o wskaźniku chemoterapeutycznym 1:3.

Połączenie składników można skutecznie, np., w ten sposób, że miesza się związki w stanie suchym, lub też łączy się je w stanie roztworzonym lub zawieszonym i usuwa się rozpuszczalnik, względnie ośrodek suspendujący zapomocą odparowywania.

Związki sulfoksyłowe aminów można otrzymać przez krótkie nagrzewanie związków aminowych, np., o-aminofenolu lub mocznika z solą sodową kwasu formaldehyd-sulfoksyłowego w temperaturze 70—80°. Porówn. Reinking, Dehnelt i Labhardt, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 38,1069 (1905), Binz i Marx, Ber. 43,2344 (1910), którzy wytwarzali związki łatwo rozpuszczalne w wodzie, nietrwałe na powietrzu, odbarwiające roztwór karminu indygowego. Można je mianowicie rozpuścić w jodzie, przyczem zużywając 4 mole jodu na 1 mol związku sulfoksyłowego.

Przykłady.

Roztwór 10%-owy 4¹-arsenodwu-1-fenylo-2-3-dwumetylopyrazolono-4-iminometylenosulfoksylatu (porówn. patent niemiecki 313320 o dawce dopuszczalnej (dosis tolerata na 20 kg myszy $\frac{1}{100}$ g) zostaje dodany do roztworu 10%-ego 1-oksyfenylenoiminometylenosulfoksylatu:



dawka dopuszczalna (dosis tolerata) = $\frac{1}{200}$ g. Dosis tolerata (tol.) oblicza się ogólnie, w razie gdy nie zachodzi żadne oddziaływanie chemiczne jednego składnika na drugi, w sposób następujący: niech dla jednego ze składników tol. = $\frac{1}{a}$ i dla drugiego tol. = $\frac{1}{b}$, gdzie $\frac{1}{a}$ i $\frac{1}{b}$ są wyrażone w gramach. Wtedy a-tol. = 1 i b-tol. = 1, a więc (a + b) tol. = 2 i tol. $\frac{2}{a+b}$, będzie dawką dopuszczalną mieszaniny, wyrażoną w gramach. W wypadku powyższym okaże się teoretycznie tol. = $\frac{1}{150}$. W rzeczywistości znaleziono przy próbie nad zwierzętami tol. = $\frac{1}{40}$, a więc znaczne zmniejszenie działania trującego.

Dalsze przykłady zostały zestawione w tablicy następującej, gdzie w rubryce przedostatniej umieszczono wartości dawki dopuszczalnej, obliczonej według wzorów podanych powyżej i zarazem wartości znalezione przy próbach nad zwierzętami.

Przykład Nr.	Związki arsenowe	tol	Składniki pozabawione arsenu	tol	Mieszanina składników	
					tol oblicz.	tol znal.
2	1 cm ³ 10%-ego roztworu karbaminianu 4-arseno-dwu-1-fenylo-2-3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolonu i 1 cm ³ 10%-owego roztworu dwumetylo-amino-cztero-amino-arsenobenzolo-karbaminianu	1/250	1 cm ³ p-aminofenolometylenosulfoksylatu 10%-ego  NHCH ₂ OSONa	1/200	1/250	1/50
		1/300				
3	1 g podchlorynu 4-arseno-dwu-1-fenylo-2-3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolonu, osadzonego sodą	1/250 jak podchloryn	1 g p-aminofenolu z 1 g soli sodowej kwasu formaldehydo-sulfoksyłowego kondensuje się na HOC ₆ H ₄ NHCH ₂ OSONa	1/200	1/225	1/100 1/150

Przykład Nr.	Związki arsenowe	tol	Składniki pozbawione arsenu	tol	Mieszanina składników	
					tol oblicz.	tol znal.
4	2 cm ³ 5% roztworu dwumetyloamino-arseno-benzolokarbaminianu	1/300	0,5 cm ³ p-amino-fenolometylenosulfoksy- lat 10%-owy			
5	1 g podchlorynu 4-arsenodwu- 1-fenyl-2-3-dwumetylo-4-a- mino-5-pyrazolonu, osadzo- nego sodą	1/250	1 g o-aminofenolu z 1 g soli sodowej kwasu formaldehydo-sulfo- ksylowego konden- suje się na  NHCH ₂ OSONa	1/200	1/225	1/50 1/75
6	0,5 cm ³ 10%-ego roztworu kar- baminianu-4-arseno-dwu-1- fenyl-2-3-dwumetylo-4-ami- no-5-pyrazolonu z 0,5 cm ³ 10%-ego roztworu sulfoksy- latu takiegoż związku	1,250 1/100	0,5 cm ³ o-amino-feno- lometylenosulfoksy- latu 10%-ego	1/200	1/180	1/30
7	2 cm ³ 4,4'-dwumetylo-amino- 3,3',5,5'-cztero-amino-arseno- benzolokarbaminianu 5%-ego	1/300	1 cm ³ p-anizydyndy- dwumetyleno-sulfo- ksylatu 10%-ego  NHCH ₂ OSONa	1/75	1/187	1/150
8	2 cm ³ 4,4'-dwumetylo-amino 3,3', 5,5'-cztero-amino-arseno-ben- zolokarbaminianu 5%-ego	1/300	1 cm ³ o-anizydyndyme- tylenosulfoksylationu 10%-ego  NHCH ₂ OSONa	1/25	1/162	1/100
9	1 cm ³ 4-arseno-dwu-1-fenyl- 2-3-dwumetylo-5-pyrazolono- -4-iminometylenosulfoksyła- tu 10%-ego	1/100	1 cm ³ p-fenezydyndy- metylenosulfoksyła- tu 10%-ego OC ₂ H ₅  NHCH ₂ OSONa	1/100	1/100	1/60
10	2 cm ³ 10%-ego roztworu kar- baminianu 4-arseno-dwu-1- fenyl-2-3-dwumetylo-4-ami- no-5-pyrazolonu	1/250	0,5 cm ³ etyloiminome- tylenosulfoksylationu 10%-ego	1/75	1/215	1/75
11	2 cm ³ 10%-ego roztworu kar- baminianu 4-arseno-dwu-1- fenyl-2-3-dwumetylo-4-a- mino-5-pyrazolonu	1/250	0,5 cm ³ metyleno-sul- foksylationu mocznika 10%-ego	1/25	1/205	1/60

Inne przeprowadzone próby biologiczne wykazały, że pomimo zmniejszenia własności trującej, wartość lecznicza w przybliżeniu zostaje zachowana; przedewszystkiem jednak wskaźnik chemoterapeutyczny wziósł nieoczekiwanie.

Na tem właśnie polega nowe nieprzewidywane zjawisko, którego nie można było osiągnąć zapomocą środków chemoterapeutycznych, dotychczas znanych.

Zjawiska te natury biologicznej dają się wytłumaczyć w ten sposób, że pochodne arsenobenzolu wraz ze wzmiankowanemi pochodnemi kwasu sulfoksylogo tworzą związki chemiczne. Zachodzi to prawdopodobnie dlatego, że udało się pochodne nierozpuszczalne arsenobenzolu, jak np., 4,4-dwuoksy-3,3-dwuamino-arsenobenzol i 4¹-arsenodwu-1-fenyl-2—3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolonu, przez dodanie sulfoksylatów uczynić rozpuszczalnemi w wodzie, jak to wynika z przykładów następujących:

12. 1 g p-aminofenolu zostaje poddany kondensacji z 3 g soli sodowej kwasu formaldehydosulfoksylogo w 3 cm³ wody przy 70—80°. Rozcieńcza się wodą do 10 cm³ i dodaje 1 g 4,4¹-dwuoksy-3,3¹-dwuamino-arsenobenzolanu sodu, rozpuszczonego w 10 cm³ wody. Powstały osad zostaje rozpuszczony 20 kroplami ługu sodowego $\frac{2}{n}$. Wprowadzając teraz dwutlenek węgla, wypada dwuoksyaminoarsenobenzol, z czego można wnosić, że powstała zasada została zamieniona na związek rozpuszczalny w wodzie.

13. 1 g związku srebrowego 4,4¹-dwuoksy-3,3¹-dwuamino-arsenobenzolu (porówn. patent niemiecki 270253) w 5 cm³ osadzony zostaje dwutlenkiem węgla. Osad rozpuszcza się o odczynie słabo zasadowym po dodaniu produktu kondensacji 1 g o-aminofenolu z 1 g soli sodowej kwasu formaldehydosulfoksylogo w 5,5 cm³ wody w ciągu pół godziny.

14. 5 g takiego samego związku srebrowego jak w przykładzie poprzednim osadza się w 25 cm³ wody, zapomocą dwutlenku węgla. Osad rozpuszcza się w ciągu około pół godziny, po dodaniu produktu kondensacji z 5 g p-aminofenolu i 5 g soli sodowej kwasu formaldehydosulfoksylogo w 25 cm³ wody.

15. 2 g soli kwasu solnego 4¹-arsenodwu-1-fenyl-2—3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolonu zostaje rozpuszczone w 2 cm³ wody i zadane 3 cm³ $\frac{2}{n}$ sody. Do osadzonej w ten sposób zasady zawieszonoj dodaje się roztwór p-oksyfenylenoiminometylenosulfoksylatu sodowego $HOC_6H_4NHCH_2OSONa$, powstałego przez krótkie nagrzewanie p-aminofenolu z 1 g solą sodową kwasu formaldehydosulfoksylogo w 1,5 cm³ wody na łaźni wodnej, dodanie 2 cm³ $\frac{2}{n}$ sody, dopełnienie do 20 cm³ wodą i sączenie. Zwykle nierozpuszczalny arsenodwu-1-fenyl-2—3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolon rozpuszcza się natychmiast.

16. 2 g soli kwasu solnego 4¹-arsenodwu-1-fenyl-2—3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolonu, rozpuszczonego w 2 cm³ wody i osadzonego $\frac{2}{n}$ sodą, zostaje zadane roztworem o-oksyfenylenoiminometylenosulfoksylatu, otrzymanego przez krótkie nagrzewanie 1 g aminofenolu z 1 g soli sodowej kwasu formaldehydosulfoksylogo w 1,5 cm³ wody, dodanie 2 cm³ sody, dopełnienie do 20 cm³ wodą i sączenie. 4¹-arsenodwu-1-fenyl-2—3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolon rozpuszcza się po krótkim wtrząśnieniu.

17. 1 g podchlorynu 4¹-arsenodwu-1-fenyl-2—3-dwumetylo-4-amino-5-pyrazolonu w 1 cm³ wody, osadzonego 1,5 cm³ $\frac{2}{n}$ sody, zostaje zadany 1 g karboksyfenylenoiminometylenosulfoksylatem w 2 cm³ wody i 2 cm³ $\frac{2}{n}$ sody. Po krótkim mieszanii następuje rozpuszczenie.

Zastrzeżenie patentowe.
Sposób otrzymywania trwałych w roz-
tworze związków arsenowych, tem znamien-

ny, że związki sulfoksyłowe aminów, które
nie są pochodniami arsenobenzolu, łączy się
z pochodniami arsenobenzolu.

Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.