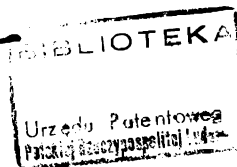


20 lutego 1926 r.

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

1071 9/78

Nr 2955.

Kl. 12 q 32.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

**Sposób otrzymywania łatwo w wodzie rozpuszczalnych, obojętnie
reagujących pochodnych dwuoksydwuaminoarseno benzolu.**

Zgłoszono 24 maja 1923 r.

Udzielono 19 września 1925 r.

Pierwszeństwo: 3 czerwca 1922 r. (Szwajcaria).

W myśl wynalazku można otrzymać łatwo rozpuszczalne w wodzie, obojętnie reagujące pochodne dwuoksydwuaminoarsenobenzolu w ten sposób, że się działa dwuoksydwuaminoarsenobenzolem na wodne roztwory aldozy i z wodnego roztworu wydziela powstający produkt reakcji przez zastosowanie dużego nadmiaru płynu organicznego, który można mieszać z wodą, a który nie rozpuszcza związku.

Podczas oddziaływania aldozy, jak galaktoza, laktoza i t. d., na dwuoksydwuaminoarsenobenzol otrzymuje się żółte przezroczyste roztwory zabarwienia od jasno aż do złotożółtego. Przez wlanie tych wodnych roztworów do dużego nadmiaru alkoholu metylowego, etylowego, izopropy-

lowego, acetonu i t. p. związków wydzielają się nowe związki w postaci żółtych osadów, dających się dobrze przesączać. Osady te można po oddzieleniu od płynu otrzymywać w stanie czystym przez wypłókanie i suszenie. Nowe te związki powstają także, jeżeli jako produktu wyjściowego używa się soli dwuoksydwuaminoarsenobenzolu, a zasady, jako takiej, się nie oddziela. Tak samo można zamiast czystej oddzielonej aldozy stosować mieszaniny aldozy i ketozy. Przytem wstępują w reakcję tylko cukry, mające wolne grupy aldehydowe. Wobec tego z mieszaniny glukozy i fruktozy (cukier inwertowy) powstaje taki sam produkt reakcyjny, jak z czystej glukozy.

Związki dwuoksydwuaminoarsenobenzo-

lu tworzą jasno-żółte niehygroskopijne proszki, aż do żółtozielonych, które rozpuszczają się z łatwością w wodzie i reagują obojętnie. Wodne roztwory przechowywane przy temperaturach niżej 20° C bez dostępu powietrza, zmieniają niewiele barwę w ciągu kilku tygodni, przy 37° C barwa zmienia się natomiast już po 2 dniach. W ciągu 8 — 10 dni roztwory stają się przy takiej temperaturze ciemnoniebieskie i nieprzezroczyste. Taki sam rozkład można wywołać przez półgodzinne ogrzewanie na gorącej kąpieli wodnej. Ze są to nowe związki, a nie mieszaniny fizyczne, wynika z następujących cech.

Roztwory wodne nowych związków, zmieszane z kwasem solnym lub ługiem sodowym, nie dają osadów. Jeżeli natomiast po zmieszaniu z kwasem solnym podgrzewa się je, następuje rozszczepienie na składniki, poczem przy zobojętnieniu ługiem sodowym wydziela się wolny dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu w postaci grubego osadu, rozpuszczalnego w nadmiarze ługu sodowego. Dwuazując np. świeży, bardzo rozcieńczony roztwór nowego związku i dodając w alkalicznym roztworze roztworu fluoroglucyny, żółty roztwór dwuazowy prawie wcale nie zmienia barwy.

Jeżeli natomiast roztwór zostaje przed dwuazowaniem podgrzany z kwasem solnym, wtenczas powstaje przy złączeniu roztworu dwuazowego z fluoroglucyną znaczne mocne zabarwienie czerwone, które tworzy się przy złączeniu dwuazowanego dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu z fluoroglucyną. Przez dodanie rozcieńczonego kwasu siarkowego w wodnych roztworach osad nie powstaje. Jeżeli natomiast ogrzeje się roztwory z kwasem siarkowym i studzi następnie, wydziela się nierozpuszczalny siarczan dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu w postaci jasnożółtego osadu.

Z powodu zachowanej grupy aminowej związki niniejsze są w porównaniu z innymi pochodnymi arsenobenzolu bardzo od-

porne na tlen powietrzny także w wodnym roztworze. W przeciwieństwie do roztworów preparaty stale trzymają się bardzo dobrze bez dostępu powietrza. Nawet przy długim trzymaniu w temperaturze podzwrotnikowej nie wzmagą się właściwości trująca.

Przy dokładnem ustaleniu właściwości trujących w zastosowaniu do myszy, szczurów i królików stwierdzono, że nowe związki są nadspodziewanie mało trujące. Siła trucizny została w stosunku do produktu pierwotnego zmniejszona kilkakrotnie. Tak np. mysz biała znosi przy zastrzykiwaniu do żyły zwykle nie więcej jak 182 mg na kg wodzianu chloro-dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu (patrz: Kolle Deutsche Medizinische Wochenschrift rocznik 1918 str. 1180). Ehrlich-Hata i Castelli podają nawet jeszcze niższe cyfry. Związek dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu z 2 cząsteczkami laktozy można natomiast wstrzykiwać w ilości przewyższającej 2000 mg na kg, nie wywołując objawów zatrucia. Mimo tak bardzo zmniejszony stopień trucizny lecznicze właściwości preparatu nie zostają zmniejszone. Przeciwnie, preparat działa na zwierzęta zarażone spiryllami i trypanosomami oraz na osoby zarażone przymiotem, podobnie jak dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu, co spowodowane jest łatwością rozszczepiania się nowej cząsteczki w organizmie. Wodne roztwory nowych związków można wstrzykiwać, podskórnie domięśniowo lub dożylnie, bez zaognień. Szczególnie przy zastrzykiwaniu do żyły brak objawów zatrucia, znanych pod nazwą „wstrząs”.

Nowe te związki mają znaleźć zastosowanie jak środki lecznicze.

Przykład I. Rozpuszcza się 1 część na wagę dwuoksyd dwuaminoarsenobenzolu w 6 częściach na wagę ciepłego roztworu galaktozy (50% wagi) i rozgrzewa powoli na kąpieli wodnej, aż do rozpuszczenia. Po ostudzeniu miesza się złotawy prze-

zroczysty płyn w 60 częściach objętościowych czystego alkoholu, następnie dodaje mieszając, jeszcze raz taką samą ilość alkoholu i oddziela wydzielony osad od płynu alkoholowego. Po osuszeniu otrzymuje się jasnożółty proszek, który z łatwością rozpuszcza się w wodzie. Określenie zawartości arsenu wskazuje na związek 1 cząsteczki dwuoksydnuaminoarsenobenzolu z 2-ma cząsteczkami galaktozy.

Przykład II. 8 części wagowych dwuoksydnuaminoarsenobenzolu podgrzewa się z roztworem, składającym się z 18 części wagowych laktozy i 40 części wody, na kąpieli wodnej powoli, aż do całkowitego rozpuszczenia. Po ostudzeniu dodaje się do przezroczystego żółtawego roztworu, mieszając, 25 części objętościowych czystego alkoholu i wpuszcza tak otrzymany płyn, — silnie mieszając, cienkim strumieniem do 350 części objętościowych czystego alkoholu. Miesza się całość jeszcze w dalszym ciągu, a następnie wydzielony osad oddziela od płynu alkoholowego. Jasnożółty piaskowy osad można jeszcze płukać eterem, poczem suszy się go bez dostępu powietrza.

Przykład III. 25 części wagowych wilgotnej pasty, zawierającej 8 części wagowych dwuoksydnuaminoarsenobenzolu ogrzewa się z 25 częściami objętościowymi

50% -wego wodnego roztworu glukozy powoli, aż do całkowitego rozpuszczenia. Ostudzony roztwór miesza się z 25 częściami objętościowymi alkoholu izopropylowego i wpuszcza go cienkim strumieniem, silnie mieszając, do 350 części objętościowych alkoholu izopropylowego. Dodaje się potem jeszcze 200 części objętościowych alkoholu izopropylowego, miesza dalej i oddziela wydzielony osad od płynu. Zwilżony alkoholem osad wypłukuje się eterem, poczem suszy się w próżni.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania łatwo w wodzie rozpuszczalnych, obojętnie reagujących pochodnych dwuoksydnuaminoarsenobenzolu, znamienny tem, że się działa dwuoksydnuaminoarsenobenzolem na wodne roztwory aldozy i powstający produkt reakcyjny wydziela z wodnego roztworu przez zastosowanie dużego nadmiaru płynu organicznego, który miesza się z wodą, a nie rozpuszcza powstałego związku.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.