

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 31883

Kl. 12 q, 6/04

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt n. M.

HKP 607 9/78

Sposób otrzymywania terapeutycznie czynnych kwasów arsynowych

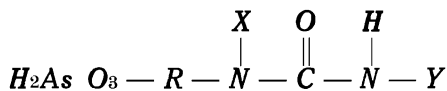
Zgłoszono 3 października 1938

Udzielono 4 czerwca 1943

Pierwszeństwo: 4 października 1937 (Niemcy)

Wiadomo, że kwas 4-karbaminobenzeno-1-arsynowy wykazuje pewną skuteczność przy leczeniu dyzenterii spowodowanej przez ameby.

Stwierdzono, że asymetryczne moczniki o wzorze ogólnym



w którym litera *R* oznacza pierścień benzenowy, litera *X* — wodór, grupę alkylową lub oksyalkylową, a litera *Y* — grupę oksyalkylową, wykazują niespodzianie właśnie przy leczeniu dyzenterii, spowodowanej przez ameby, znacznie silniejsze działanie.

Na przykład przy leczeniu dyzenterii kota, wywołanej sztucznie przez infekcję amebami, stwierdzono przy doświadczeniach nad 50 zwierzętami, leczonymi 50 mg kwasu karbaminobenzeno-*p*-arsynowego, że tylko w 65% przypadków preparat ten wywierał wpływ na przebieg choroby, a tylko w 45% przypadków osiągnięto zupełne wyleczenie. Przy stosowaniu jednak kwasu β -oksyetylokarbaminobenzeno-*p*-arsynowego wystarcza już 30 mg, aby przy takim samym sposobie leczenia 60 zwierząt wywrzeć wpływ w 66% przypadków i osiągnąć zupełne wyleczenie w 60% przypadków. Oprócz tego przedsięwzięto 1—2 razy dziennie w ciągu 5 dni profilaksję u 11 kotów za pomocą 30 mg na każdy kilogram

i zakażono je amebami powodującymi dyzenterię. Tylko jedno zwierzę zachorowało na dyzenterię i można je było zupełnie wyleczyć przez dalsze leczenie bez wystąpienia recydywy.

Wymienione związki otrzymuje się albo przez wprowadzanie w reakcję kwasów karboetoksyaminobenzenoarsynowych z aminami oksyalkylowymi albo przez stapianie asymetrycznych moczników arylo- względnie aminoarylooksyalkylowych z kwasem arsenowym lub przez dwuazowanie moczników tych i przemianę otrzymanych związków dwuazowych z kwasem arsenowym.

Przykład I. 289 g kwasu karboetoksyaminobenzeno-*p*-arsynowego dodaje się mieszając do 350 g etanoloaminy i ogrzewa w ciągu 8 godzin do temperatury 110° C. Po ochłodzeniu rozpuszcza się masę reakcyjną w wodzie i zakwasza kwasem solnym do kwaśnego odczynu przy próbie na czerwień Kongo. Wydzielony przy tym kwas β -oksyetylokarbaminobenzeno-*p*-arsynowy odsącza się pod ciśnieniem i przekrystalizowuje z wody gorącej. Stanowi on biały proszek krystaliczny, rozkładający się w temperaturze 200° C; rozpuszcza on się łatwo w alkaliach i wodzie gorącej, natomiast trudno w alkoholu i nie rozpuszcza się w eterze i benzenie.

Związki o tych samych właściwościach terapeutycznych i o tej samej rozpuszczalności otrzymuje się stosując jako materiał wyjściowy kwas karboetoksyaminobenzeno-*m*-arsynowy. Ten sam skutek osiąga się, jeżeli jako materiał wyjściowy stosuje się kwasy *m*- albo *p*-arsynowe, posiadające w pierścieniu benzenowym resztę alkylową, zwłaszcza resztę metylową lub etylową.

Przykład II. 30 g kwasu 3-karboetoksyamino-4-oksybenzeno-1-arsynowego dodaje się mieszając do 45 g etanoloaminy i ogrzewa w ciągu 6 — 8 godzin do temperatury 110° C. Po ochłodzeniu rozpuszcza się masę reakcyjną jak w przykładzie I w wodzie,

strąca za pomocą kwasu solnego i oczyszcza przez rozpuszczanie w octanie sodowym, sączenie z zastosowaniem węgla odbarwiającego i przez ponowne strącanie za pomocą kwasu solnego. Powstały kwas 3-oksyetylokarbamino-4-oksybenzeno-1-arsynowy stanowi słabo zabarwiony proszek krystaliczny, rozkładający się przy ogrzewaniu bez topnienia. Rozpuszcza on się łatwo w alkaliach, w nieznacznym stopniu w alkoholu, natomiast nie rozpuszcza się w innych rozpuszczalnikach organicznych.

Związki o tych samych właściwościach otrzymuje się ogrzewając 40 g kwasu 3-metoksy-4-oksy-5-karboetoksyaminobenzeno-1-arsynowego lub 35 g kwasu 3-chloro-4-oksy-5-karboetoksyaminobenzeno-1-arsynowego z 75 g etanoloaminy i traktując dalej produkt reakcji w sposób powyżej opisany.

Przykład III. 42 g kwasu 4-karboetoksyamino-3-oksybenzeno-1-arsynowego dodaje się w sposób opisany w przykładach poprzednich do 75 cm³ etanoloaminy i miesza się w ciągu 6 — 8 godzin w temperaturze 110° C. Wyosobnianie produktu reakcji wykonywa się w ten sam sposób jak przy otrzymywaniu preparatów przedtem opisanych. Kwas 4-oksyetylokarbamino-3-oksybenzeno-1-arsynowy, otrzymany w ten sposób, stanowi po przekrystalizowaniu z wody biały proszek krystaliczny, rozkładający się w temperaturze 237° C. Rozpuszcza on się w alkaliach i wodzie gorącej, jest trudno rozpuszczalny w alkoholu i nierozpuszczalny w innych rozpuszczalnikach organicznych.

Przykład IV. W ten sam sposób wprowadza się w reakcję 45 g kwasu karboetoksyaminobenzeno-*p*-arsynowego z 90 g aminopropanodiolu, otrzymanego według Knorra („Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft“ tom 32, str. 752). Kwas 2,3-dwuoksypropylokarbaminobenzeno-*p*-arsynowy, otrzymany w ten sposób, stanowi biały proszek, rozpuszczający się łatwo

w alkaliach, natomiast trudno w alkoholu i nie rozpuszczający się w innych rozpuszczalnikach organicznych.

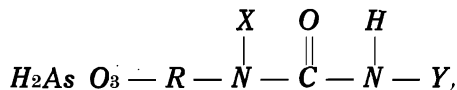
Przykład V. 29 g kwasu karboetoksyaminobenzeno-*p*-arsynowego dodaje się do 70 g 3-dwuetyloamino-2-oksypropylo-1-aminy i ogrzewa w ciągu 9 godzin do temperatury 110° C. Otrzymaną masę stopioną rozpuszcza się w małej ilości wody, a wodny roztwór wlewa się mieszając do acetonu, przy czym wydziela się sól kwasu 3-dwuetyloamino-2-oksypropylkarbamino-benzeno-*p*-arsynowego z powyżej wspomnianą aminą. Wolny kwas arsynowy można otrzymać przez redukcję otrzymanego związku do arsenobenzenu oraz przez wydzielanie i ponowne utlenianie tego ostatnio wymienionego związku. Wolny kwas arsynowy stanowi biały proszek krystaliczny, rozpuszczający się łatwo w kwasach i zasadach i rozkładający się przy ogrzewaniu bez topnienia.

Przykład VI. 40 g kwasu karboetoksymetyloaminobenzeno-*p*-arsynowego ogrzewa się razem z 75 cm³ etanoloaminy w ciągu 6—8 godzin do temperatury 110° C. Wyosobnianie produktu reakcji wykonywa się w ten sam sposób jak w przykładach I—IV. Kwas oksyetylokarbometyloaminobenzeno-*p*-arsynowy stanowi biały proszek, rozpuszczający się trudno w wodzie i rozkładający się przy ogrzewaniu bez topnienia. Rozpuszcza on się trudno w alkoholu i jest nierozpuszczalny w innych rozpuszczalnikach organicznych.

W ten sam sposób można kwas karboetoksyoksyetyloaminobenzeno-*p*-arsynowy, otrzymany przez przemianę kwasu oksyetyloaminobenzeno-*p*-arsynowego z estrem kwasu chloromrówkowego, wprowadzać w reakcję z etanoloaminą, przy czym otrzymuje się kwas oksyetylokarbo-(oksyetylo)-aminobenzeno-*p*-arsynowy.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania terapeutycznie czynnych kwasów arsynowych, znamieny tym, że bądź kwasy karboetoksyaminobenzenoarsynowe w sposób przez się znany przez przemianę z oksyalkyloaminami, bądź asymetryczne moczniki arylo- względnie aminoarylooksyalkylowe w sposób znany przez stapianie z kwasem arsenowym lub przez dwuazowanie i przemianę związku dwuazowego z kwasem arsenowym przeprowadza się w związek o wzorze ogólnym



w którym litera *R* oznacza pierścień benzenowy, litera *X* — wodór, grupę alkylową lub oksyalkylową, a litera *Y* — grupę oksyalkylową.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft
Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy