



PATENTNI SPIS BR. 1192.

Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst na Majni.

Postupak za spravljanje arsenovih jedinjenja, koja su u rastvoru postojana.

Prijava od 3. januara 1922.

Važi od 1. januara 1923.

Pravo prvenstva od 13. januara 1921. (Nemačka).

Nadjeno je, da se dobijanje postojanih arseno-jedinjenja može postići sjedinjavanjem derivata arseno-benzola podrazumevajući tu i sulf-oksilat-jedinjenja sa sul-foksilat-jedinjenjima takvih amina, koji nisu derivati arseno-benzola. Pri tome je učinjeno značajno zapažanje, da se naročita nova biološka dejstva postizavaju sjedinjavanjem takvih sulf-oksilat-jedinjenja, kao na primer jedinjenja amino-fenola i njihovih alkil-etara. Biološka promena sastoji se u tome, što je doza tolerata smeše znatno veća, otrovno dejstvo dakle znatno manje, no što se to da izračunati iz doze tolerata komponenata, a istovremeno lečeće dejstvo nije znatno smanjeno. Tako se na pr. pokazana neočekivana činjenica, da se prilikom sjedinjavanja 1-fenil-para-arseno-benzol-5-piracolon-2-3-dimetil-4-iminometilen-sulf-oksilata, sa para-oksi--fenilen-imino-metilen-sulf-oksilatom (vidi primer 1) ne nagradi — kao što bi se to moglo pretpostaviti — kao podnošljiva doza srednja vrednost dotičnih doza ovih komponenata, već jedna gotovo četiri puta veća doza tolerata. Zatim je konstatovana tako isto neočekivana činjenica da, i ako se primešaju sulfoksilat-jedinjenja, u kojima nema arsena i koja ne dejstvuju na spirohete, ipak je približno apsolutna količina težine, koja je potrebna za lečenje pro kilogram životinjskog tela ostala isto, lečeće dejstvo međutim, sračunato na količinu arsena, povećano je od prilike četiri puta. U osnovi važno, kao dokaz za pojavljivanje novih neočekivanih hemoterapeutskih dejstava takvih preparata je još i ta činjenica, da derivati arseno-benzola, koji gotovo ni-

kako ne dejstvuju na tripanozome, kao 1-fenil-para-arsenobenzol-5-piracolon-2-3-dimetil-imino-metilen-sulfoksilat, jedineći se sa rastvorom para-oksi-fenilen-imino-metilen-sulfoksilata, koji isto tako ne dejstvuje nikako na tripanozome, dobijaju dejstvo na tripanozome čiji je hemo-terapeutski indeks 1:3.

Sjedinjavanje komponenata može bivati ili na taj način, što se suva jedinjenja pomešaju, ili se rastvori ili suspenzije pomešaju, pa se rastvorno odnosno suspenziono sredstvo udalji isparavanjem.

Sulfoksilat-jedinjenja amino-tela mogu se na pr. dobiti kratkim zagrevanjem na 70 do 80° amino-jedinjenja, na pr. orto-amino-fenola ili urea sa natrijumovom soli formaldehid-sulfoksilne kiseline. Vidi Reinking, Dehnel und Labhardt, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 38, 1069 (1905). Binz und Marx, Ber. 43, 2344 (1910). — To su jedinjenja, koja se u vodi lako rastvaraju, na vazduhu su nepostojana, rastvore indigkarmina razbojadisavaju usled redukcije. Ona se mogu titrirati jednim rastvorom i troše 4 molekila joda na jedan molekul sulfoksilata


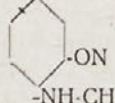

Primeri:

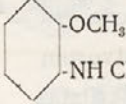

1.) 10 procentni rastvor 4'-arsenodi-1-fenil-2,3-dimetil-piracolon-4-imino-metilen-sulfoksilata (poredi nemački patentni spis 313320 Kl. 12 p) doza tolerata na 20 g = 1/100 g, doda se istom volumenu 10 procentnog rastvora 1-oksi-fenilen-imino-metilen-sulfoksilata, HO . C₆H₄NH . CH₂ OSO₂Na, (doza tolerata = 1/200 g). Doza tolerata (tol.) jedne

takve smeše sračunava se za slučaj da ni-
kakvo uzajamno hemisko dejstvo kompone-
nata nije bivalo uopšte na sledeći način:
neka je za jednu komponentu $\text{tol.} = \frac{1}{a}$ a za
drugu komponentu $\text{tol.} = \frac{1}{b}$, gde su $\frac{1}{a}$ i $\frac{1}{b}$
brojevi u gramovima. Tada je a. tol. = 1 : b.
tol. = 1, dakle (a + b) tol. = 2 i tol. = $\frac{2}{(a + b)}$

doza tolerata smeše izražena u gramovima. Za
gornji slučaj rezultira teoreski tol. = 1/150 g.
Stvarno međjutim nadjeno je kod opita sa
životinjama tol. = 1/140 g., dakle jako sma-
njivanje otrovnog dejstva.

Dalji primeri sastavljeni su niže tabelarno;
u predposlednjim rubrikama stoje vrednosti one
doze tolerata koja se računskim putem iz nave-
dene formule dobija, a pored toga vrednosti
koje se dobijaju pri opitu sa životinjama.

Primer No.	Arseno-jedinjenja	tol.	Komponente koje ne sadrže arsen	tol.	Smeša komponenata	
					tol. sračunato	tol. nadjeno
2	1 ccm. 10%-nog rastvora karbaminata 4 ¹ -arsenodi-1- fenil- 2.3-dimetil-4-amino-5- piracolona i 1 ccm jednog 10%-nog rastvora bimetil- amino-tetramino-arseno-ben- zol-karbaminata.	1/250 1/300	1 ccm para-amino-fenol- metilen-sulfoksilata 10%-nog  NH. CH ₂ OSONa	1/200	1/250	1/50
3	1 g hlor-hidrata 4 ¹ -arsenodi- 1-fenil-2.3-dimetil-4-amino-5- piracolona staložen sodom	1/250 kao hlorhidrat	1 g para-amino-fenola kondenzovan sa 1 g Na-soli formalde-hlor- hid sulfoksilne kis. daje HO.C ₆ H ₄ NH CH ₂ -O- SONa	1/200	1/225	1/100 1/150
4	2 cmm 5%-nog rastvora bizmetil-amino-tetra-amino- arseno-beazol karbaminata	1/300	0,5 ccm para-amino- fenol-metilen-sulfoksilat 10%	1/200	1/280 1/270	1/200 1/175
5	1 g hlor-hidrata 4 ¹ -arsenodi- 1-fenil-2.3-dimetil-4-amino-5- piracolona staložen sodom	1/250	1 g orto-amino-fenol kondenzovan sa 1 g Na- soli form-aldehid-sul- foksilne kiseline daje  -NH-CH. ^o OSONa	1/200	1/225	1/50 1/75
6	0,5 ccm 10%-nog rastvora karbaminata 4 ¹ -arsenodi-1-fe- nil-2.3-dimetil-4-amino-5-pira- colona i 0,5 ccm 10%-nog rastvora sulfoksilata istog je- dinjenja	1/250 1/100	0,5 ccm orto-amino- fenol-metilen-sulfoksi- lata 10%-ni	1/200	1/180	1/30
7	2 ccm 4.4 ¹ -dimetil-amino- 3.3 ¹ -5.5 ¹ -tetramino-arseno-ben- zol-karbaminata 5%-nog	1/300	1 ccm para-anizidin- metilen-sulfoksilata 10%-nog OCH ₃  NH.CH ₂ OSONa	1/75	1/187	1/150

Primer No.	Arseno-jedinjenja	tol.	Komponente koje ne saduže Arsen	tol.	Smeša komponenata	
					tol. sračunato	tol. nadjeno
8	2 ccm 4-4'-dimetil-amino-3-3'-5-5'-tetramino-arseno-benzol-karbaminata 5-0/0-nog	1/300	1 ccm orto-anizidin-metilen-sulfoksilata 10-0/0-nog 	1/25	1/162	1/100
9	1 ccm 4'-arsenodi-1-fenil-2,3-dimetil-5-piracolon-4-imino-metilen-sulf-oksilata 10-0/0-nog	1/100	1 ccm para-fenetidin-metilen-sulfoksilata 10-0/0-nog  NH.CH ₂ .O.SONa	1/100	1/100	1/60
10	2 ccm jednog 10-0/0-nog rastvora karbaminata 4'-arsenodi-1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-piracolona	1/250	0,5 ccm etil-imino-metilen-sulfoksilata 10-0/0-nog	1/75	1/215	1/75
11	Kao primer 10	1/250	0,5 ccm metilen-sulfoksilata-karbamina 10-0/0-ni	1/25	1/05	1/60

Dalji ovde ne navedeni biološki opiti pokazali su, da i pored smanjivanja otrovnog dejstva, ipak je sposobnost za lečenje ostala približno nesmanjena, ali pre svega je hemoterapeutski indeks neočekivano porastao. U tome dakle leži jedna nova činjenica, koja iznenadjuje i koja do sada i pored svih hemoterapeutskih mera nije postignuta.

Iz ovih bioloških rezultata može se zaključiti, da su se iz derivata arseno-benzola i iz pomenutih sulfoksil-derivata nagradila nova hemiska jedinjenja. To je još i usled toga verovatno, što je se uspeo, da derivati arseno-benzola, koji se ne rastvaraju u vodi, na pr. 4-4'-dioksi-3,3'-diamino-arseno-benzol i 4'-arsenodi-1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-piracolon, dodavanjem sulfoksilata postaju u vodi rastvorni, kao što će se videti iz sledećih primera.

12.) 1 g para-amino-fenol kondenzuje se na 70—80° sa 3 gr. formaldehid-sulfoksilata u 3 ccm vode. Razblaži se vodom na 10 ccm i dodaje se 1 g 4-4'-dioksi-3,3'-diamino-arseno-benzol-natrijuma rastvoren u 10 ccm vode. Talog, koji se nagradio rastvori se dodavanjem od prilike 20 kapi $\frac{2}{n}$ natrijum-

hidroksida. Sprovede li se sad ugljen-dioksid, onda se ne taloži dioksi-amino-arseno-benzol, iz čega se može izvesti zaključak, da je upotrebljena baza ušla u sastav jednog novog jedinjenja koje se u vodi rastvara.

13.) 1 g srebrnog jedinjenja od 4,4'-dioksi-3-3'-diamino-arseno-benzola (vidi patentni spis 270.253) u 5 ccm vode taloži se ugljen-dioksidom. Talog se rastvara u toku od pola sata od prilike pri slabo alkalnoj reakciji, po dodatku kondenzacionog produkta od 1 gr. orto-amino-fenola sa 1 gr. form-aldehid-sulfoksilata u 5, 5 cm³ vode.

14.) 5 g istog srebrnog jedinjenja kao u prošlom primeru u 25 cm³ vode, stalože se ugljen-dioksidom. Talog se rastvori u toku od pola sata od prilike po dodatku kondenzacionog produkta od 5 g para-amino-fenola i 5 g formaldehid-sulfoksilata u 25 cm³ vode.

15.) 2 g hlorovodične soli 4'-arsenodi-1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-5-piracolona rastvore se u 2 cm³ vode u rastvoru se dodadu 3 cm³ $\frac{2}{n}$ sode. Tako staloženoj bazi, koja se nalazi u suspenziji, doda se rastvor para-oksi-fenilen-imino-metilen sulf-oksilata HO.C₆H₄.NH.CH₂.OSONa, koji je

postao kratkim zagrevanjem na kupatilu 1 g para-amino-fenola sa 1 g form-aldehid-sulfoksilatom u 1, 5 cm³ vode; zatim se dodadu 2 cm³ $\frac{2}{n}$ sode, dopuni vodom do 20 cm³ i filtrira. 4'-arsenodi-1-fenil-2.3-dimetil-4-amino-5-piracolon — koji je inače potpuno nerastvorljiv — rastvori se odmah.

16.) 2 g hlorovodične soli 4'-arsenodi-1-fenil-2.3-dimetil-4-amino-5-piracolona rastvorena u 2 cm³ vode i staložena sa 3 cm³ $\frac{2}{n}$ vode, pomešaju se sa rastvorom orto-oksifenilen-imino-metilen-sulfoksilata koji je spravljen kratkim zagrevanjem jednog grama orto-amino-fenola sa 1 g form-aldehid-sulfoksilata u 1, 5 cm³ vode; zatim se dodadu 2 ccm $\frac{2}{n}$ sode, dopuni se vodom do

20 cm³ i filtrira. 4'-arsenodi-1-fenil-2-3-dimetil-4-amino-5-piracolon rastvori se posle kratkog mešanja.

17.) 1 g hlorhidrata 4'-arsenodi-1-fenil-2.3-dimetil-4-amino-5-piracolona staložen u 1 cm³ vode sa 1, 5 cm³ $\frac{2}{n}$ sode, pomeša se sa 1 g ortokarboksi-fenilen-imino-metilen-sulfoksilata u 2 cm³ vode i 2 cm³ $\frac{2}{n}$ sode. Posle kratkog mešanja je sve rastvoreno.

Patentni zahtev :

Postupak za spravljanje arsenovih jedinjenja koja su u rastvoru postojana, naznačen time, što se sulfoksilat-jedinjenja takvih amina, koji nisu derivati arseno-benzola, sje-dine sa derivatima arseno-benzola.