

# KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Klasa 12 (5)

Izdan 1 decembra 1932.

## PATENTNI SPIS BR. 9362

**I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemačka.**

Postupak za spravljanje arsenobenzolovih jedinjenja.

Prijava od 13 jula 1931.

Važi od 1 januara 1932.

Traženo pravo prvenstva od 22 jula 1930 (Nemačka).

Već su arsenobenzolovi derivati, koji se upotrebljavaju kao lekovi prevedeni u, u vodi rastvorne, neutralno reagujuće preparate. Pri tome dobivena jedinjenja istina od dobrog su dejstva pri intravenoznim injekcijama, ali ne mogu da se podnose subkutano ili intramuskularno zbog tog što neobično jako draže.

Nadeno je, da se dolazi do preparata opšte upotrebljivosti, kada se arsinske kiseline fenoksi-sirćetne kiseline ili arilarsinske kiseline koje sadrže jedan glikolnom kiselinom substituisani heterociklični prsten, koji ima azota, zajedno za drugim arilarsinskim kiselinama sa terapijskim dejstvom redukuju u asimetrične arsenobenzole, odnosno kada se ovi sprave po poznatim metodama iz derivata odgovarajućih arsinskih kiselina, koje sadrže trovalentni arsen i u jedinjenjima koja sadrže slobodne aminogrupe, zadnje, pošto su prevedene u arsenobenzole aciluju ili izlože izmeni sa jedinjenjima koja imaju kondenzacionu moć, kao na pr. formaldehid bisulfit ili glicid.

Ova nova jedinjenja odgovarajući zahtevima novije terapije, dobro dejstvuju i dobro se mogu da podnose kako pri intravenoznim tako i pri subkutanim odnosno intramuskularnim injekcijama. Prema preparatima, koji imaju slobodne aminogrupe imaju to preimućstvo što su manje orovni i što su postojni u rastvorima.

Primeri:

1. 7,4 g 4-acetilamino-2,3-dimetil-1-fenilpiracolon-p-arsinske kiseline i 6,6 g 1-metil-2-oksisirćetne kiseline benzimidazol-5-ar-

sinska kiselina, koja se dobije izmenom 1-metil-benzimidacolon-5-arsinske kiseline sa monohlor-sirćetnom kiselinom, pomešaju se sa 10 g natriumacetata i 6 g kalium-jodida. Smeša se na 60° u 84 cm<sup>3</sup> glacialne sirćetne kiseline i 24 cm<sup>3</sup> podfosforaste kiseline (25%) redukuje. Pri ovome nagrađeno arseno-jedinjenje cedi se pumpom, ispere, zatim se umeša u 50 cm<sup>3</sup> metila alkohola, dodaju se 70 cm<sup>3</sup> vode i rastvori se dodatkom 2n. sode. Iz procedenog rastvora taloži se čvrsti preparat, kao žuti prašak koji se u vodi rastvara bistro i neutralno kada se umeša u 10 zapremina acetona.

2. 7,25 g 2-metil-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinska kiselina koja je dobivena izmenom 2-metil-4-oksibenzolarsinske kiseline sa monohlor-sirćetnom kiselinom, rastvore se u 28 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 28 cm<sup>3</sup> vode. Ovom se rastvoru doda 6,87 g 3-acetilamino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline rastvorene u 15,5 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 15,5 cm<sup>3</sup> vode. Procedena smeša razblaži se sa 250 cm<sup>3</sup> vode, redukuje se mešajući sa 98 g hidrosulfita na 65° C. Pod pritiskom procedeno arseno-jedinjenje zamesi se sa 150 cm<sup>3</sup> metilalkohola i rastvori dodatkom 50 cm<sup>3</sup> vode od 50°. Preparat se izdvaja kada se procedeni rastvor umeša u 10 delova acetona. U vodi se rastvara bistro sa neutralnom reakcijom.

3. 6 g 3-oksibenzaldehid-semikarbacon-4-arsinske kiseline i 6,7 g 3-acetilamino-4-fenoksi sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline, dobivena izmenom 3-acetilamino-4-oksibenzol-arsinske kiseline sa monohlor-sir-



četnom kiselinom, pomešaju se sa 10 g natrium-acetata i 6 g kaliumjodida i redukuje smeša na 60° sa 24 cm<sup>3</sup> podfosforaste kiseline (25%) u 84 cm<sup>3</sup> glacialne sirćetne kiseline. Vodom isprano arseno jedinjenje zamesi se sa 50 cm<sup>3</sup> metilalkohola i rastvori u 150 cm<sup>3</sup> vode uz dodatak 2n. natrium-hidroksida. Iz procedenog rastvora izdvaja se preparat kada se umeša u 10 delova acetona i naknadno dodaju 5 delova etra.

4. 4,7 g 3-amino-4-oksibenzol-arsinske kiseline i 5,8 g 3-metil-4-fenoksi sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline, dobivene izmenom 3-metil-4-oksibenzol-arsinske kiseline sa monohlor sirćetnom kiselinom, redukuju se kao što je navedeno u primeru 1. sa 24 cm<sup>3</sup> podfosforaste kiseline. Izdvojeno i zaprano arseno jedinjenje suspenduje se u 20 cm<sup>3</sup> metil alkohola i 50 cm<sup>3</sup> vode, dodaju se 6 g formaldehid-bisulfit-natriuma i 10 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i meša se na vodenom kupatilu na 50° sve dok se jedna izvađena proba ne može više da diacotuje. Rastvor se neutralizuje sa 2n. sirćetnom kiselinom i cedi. Umešanjem filtra ta u 10 zapreminskih delova apsolutnog alkohola i naknadnim dodatkom 3,3 dela etra izdvaja se preparat. Rastvara se bistro sa neutralnom reakcijom u vodi.

5. 11,6 g 3-amino-4-oksibenzolarsinske kiseline rastvore se u 31 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 31 cm<sup>3</sup> vode i ovome se doda rastvor od 16,5 g 1-metil-2-oksisirćetna kiselina-benzimidazol-5-arsinske kiseline (vidi primer 1.) u 56 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 56 cm<sup>3</sup> vode. Procedena smeša razblaži se sa 500 cm<sup>3</sup> vode i redukuje se sa 195 g hidrosulfita na temperaturi od 65°. Isprano arseno jedinjenje zamesi se sa 200 cm<sup>3</sup> metilalkohola, doda se 150 cm<sup>3</sup> vode od 50° i cedi. Čvrst se preparat izdvaja kada se filtrat umeša u 10 zapremina acetona. U vodi se rastvara bistro i neutralno. Radi izmene sa formaldehid-bisulfit-natriumom, 22 g ovako dobivenog arseno jedinjenja rastvori se u 110 cm<sup>3</sup> vode, doda se 15 g formaldehid-bisulfit-natriuma i meša se na 50° sve dok jedna izvađena proba ne može više da se diacotuje. Cedeni rastvor umeša se u 10 delova alkohola i izdvojeni preparat cedi se pod pritiskom. Jedinjenje se u vodi bistro i neutralno rastvara.

6. 13,7 g 3-acetilamino-4-oksibenzol-arsinske kiseline, rastvorene u 31 cm<sup>3</sup> 2n. natriumhidroksida i 31 cm<sup>3</sup> vode pomešaju se sa jednim rastvorom od 16,6 g 3-acetilamino-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline u 56 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 56 cm<sup>3</sup> vode i smeša se redukuje po dodatku od 500 cm<sup>3</sup> vode na 65° sa 195 g hidrosulfita. Staloženo arseno jedinjenje zamesi se sa 150 cm<sup>3</sup> metilalkohola i ovome se do-

daju 75 cm<sup>3</sup> vode od 50°. Umešanjem cedenog rastvora u 5 zapremina acetona taloži se preparat u čvrstom obliku. U vodi se rastvara bistro i neutralno.

7. 8,25 g 1-metil-2-oksi-sirćetna kiselina-benzimidazol-5-arsinske kiseline, rastvorenih u 28 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 28 cm<sup>3</sup> vode i 6,8 g 1-metilbenzimidazol-5-arsinske kiseline rastvorene u 15,5 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 15,5 cm<sup>3</sup> vode zajedno se redukuju po dodatku od 250 cm<sup>3</sup> vode na 65° sa 98 g hidro-sulfita. Izdvojeno arseno jedinjenje rastvori se u 70 cm<sup>3</sup> metilalkohola i 70 cm<sup>3</sup> vode. Procedeni rastvor umeša se u 10 zapremina acetona i jedinjenje, koje se pri ovom izdvaja cedi se pod pritiskom. Ono se bistro i neutralno rastvara u vodi.

8. 7,25 g 2-metil-4-fenoksi-sirćetna-kiselina-arsinske kiseline odnosno 7,2 g 4-amino-2,3-dimetil piracolon (5)-1-fenil-p-arsinske kiseline rastvore se u 28 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 28 cm<sup>3</sup> vode odnosno u 15,5 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 15,5 cm<sup>3</sup> vode. Rastvori se spoje i dodaju se 250 cm<sup>3</sup> vode. Smeša se redukuje na 65° sa 98 g hidrosulfita. Staloženo arseno jedinjenje rastvara se u 50 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i 150 cm<sup>3</sup> vode od 50°. Umešanjem u 10 zapremina acetona taloži se čvrst preparat. U vodi se rastvara bistro i neutralno.

Izmena ovog proizvoda sa formaldehid-bisulfitom vrši se tako, što se 9 g prvog rastvora u 25 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i 50 cm<sup>3</sup> vode i rastvoru se dodaju 6 g formaldehid-bisulfit-natriuma. Meša se na 50° dok jedna izvađena proba ne može više da se diacotuje. Cedeni rastvor umeša se u 10 zapremina aps. alkohola. Izolovani preparat rastvara se bistro u vodi.

9. 16,6 g 3-acetilamino-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline, rastvorene u 56 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 56 cm<sup>3</sup> vode i 16,4 g 4-amino-2,3-dimetil piracolon (5)-1-fenil-p-arsinske kiseline, rastvorene u 31 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida i 31 cm<sup>3</sup> vode, zajedno se redukuju po dodatku od 500 cm<sup>3</sup> vode sa 195 g hidrosulfita. Staloženo arseno jedinjenje rastvori se u 150 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i 75 cm<sup>3</sup> vode od 50° i cedi se. Čvrst preparat izdvaja se umešanjem filtra ta u 5 zapremina acetona.

17 g ovog jedinjenja rastvore se u 80 cm<sup>3</sup> vode i dodaju se 9 g formaldehid-bisulfit-natriuma. Zatim se na 50° meša sve dok jedna izvađena proba ne može više da se diacotuje. Procedeni rastvor umeša se u 10 delova metil-alkohola i zatim se doda još pet delova etra. Pod pritiskom procedeni preparat rastvara se bistro i neutralno u vodi.

10. 6,6 g 1-metil-2-oksisirćetna kiselina-



benzimidazol-5-arsinske kiseline i 5,8 g 2-metil-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline redukuju se u 84 cm<sup>3</sup> glacialne-sirćetne kiseline sa 24 cm<sup>3</sup> podfosforaste kiseline, kao što je navedeno u primeru 1. Staloženo arseno jedinjenje umeša se u 50 cm<sup>3</sup> vode i rastvori se dodatkom 2n. sode. Iz procedenog rastvora taloži se čvrst preparat umešanjem u 10 zapremina acetona. Rastvara se bistro i neutralno u vodi.

11. 8,25 g 1-metil-2-oksisirćetna kiselina-benzimidazol-5-arsinske kiseline rastvoreni u 28 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 28 cm<sup>3</sup> vode i 6,9 g 3-acetil-amino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline, rastvorenih u 15,5 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 15,5 cm<sup>3</sup> vode, redukuje se po dodatku od 250 cm<sup>3</sup> vode sa 98 g hidro-sulfita na 65°. Izolovano arseno jedinjenje rastvori se u 50 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i 70 cm<sup>3</sup> vode i neutralizuje sa 2n. sirćetne kiseline. Procedeni rastvor umeša se u 10 zapremina alkohola i staloženi preparat cedi se pod pritiskom. U vodi se rastvara bistro i neutralno.

12. 16,6 g 4-acetil-amino-2-fenoksisirćetna kiselina-1-arsinske kiseline, dobivene izmenom 2-oksi-4-acetil-amino-benzol-1-arsinske kiseline sa monohlor-sirćetnom kiselinom rastvoriti u 56 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 56 cm<sup>3</sup> vode. 13,7 g 3-acetil-amino-4-oksi-benzol-1-arsinske kiseline rastvoriti u 31 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 31 cm<sup>3</sup> vode. Rastvore spojiti, razblažiti sa 500 cm<sup>3</sup> vode i redukovati na 65° sa 195 g hidrosulfita. Izdvojeno arseno jedinjenje zamesiti sa 75 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i rastvoriti dodavajući vodu od 50°. Procedeni rastvor unášati u 5 zapremina acetona i izdvojeni preparat cediti pod pritiskom. Rastvara se bistro i neutralno u vodi.

13. 17 g po prvom delu primera 9 dobivene natriumove soli (4' amino-2', 3'-dimetil-1'-fenil-piracolon (5') - arseno-3'-acetil-amino-4'-fenoksisirćetne kiseline, 68 cm<sup>3</sup> metil-alkohola, 9,6 g glicida i nešto vode mešati na 65° u vodenom kupatilu sve dok jedna izvađena proba ne može više da se diacotuje. Ovako dobiveni rastvor cediti i filtrat mešati u 10 delova alkohola. Po dodatku od 5 delova etra talog cediti pod pritiskom. Preparat se bistro i neutralno rastvara u vodi.

14. 6,6 g 1-metil-2-oksisirćetna kiselina-benzimidazol-5-arsinske kiseline i 6 g 3-oksi-benz-aldehid-semicarbacon-4-arsinske kiseline redukovati sa podfosforastom kiselinom kao što je navedeno u primeru 1. Arseno jedinjenje suspendovati u 170 cm<sup>3</sup> vode i 50 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i rastvoriti dodavajući 2n. natrium hidroksida. Procedeni rastvor umešati u 10 zapremina acetona i izdvojeni preparat cediti pod pritiskom.

U vodi se rastvara sa neutralnom reakcijom.

15. 5,8 g 3-metil-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline i 6,7 g 3-acetil-amino-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline redukovati kao što je navedeno u primeru 1. Arseno jedinjenje zamesiti sa 50 cm<sup>3</sup> vode i rastvoriti dodavajući 2n. sode. Procedeni rastvor umešati u 10 zapremina acetona i izdvojeno jedinjenje cediti pod pritiskom. U vodi se rastvara neutralno.

16. 16,4 g 4-amino-2,3-dimetil piracolon (5)-1-fenil-p-arsinske kiseline, rastvorene u 31 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 31 cm<sup>3</sup> vode, i 16,5 g 1-metil-2-oksisirćetne kiseline benzimidazol-5-arsinske kiseline, rastvorene u 56 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 56 cm<sup>3</sup> vode, zajedno redukovati po dodatku od 500 cm<sup>3</sup> vode sa 195 g hidrosulfita. Izdvojeno arseno jedinjenje zamesiti sa 100 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i rastvoriti dodatkom 100 cm<sup>3</sup> vode od 50°. Procedeni rastvor umešati u 10 delova alkohola radi izdvajanja preparata i zatim dodati još 4 dela etra. Preparat se bistro rastvara u vodi.

15 g ovako dobivenog arseno jedinjenja rastvoriti u 75 cm<sup>3</sup> vode i dodati 6 g formaldehid-bisulfit natriuma. Mešati na 50° sve dok jedna izvađena proba ne može više da se diacotuje. Zatim procedeni rastvor umešati u 10 zapremina alkohola i izdvojeni preparat cediti pod pritiskom. U vodi se rastvara bistro i neutralno.

17. 8,2 g 4-amino-2,3-dimetil-piracolon (5)-1-fenil-p-arsinske kiseline rastvorene u 15,5 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 15,5 cm<sup>3</sup> vode i 7,25 g 3-metil-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline, rastvorene u 28 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 28 cm<sup>3</sup> vode, redukovati po dodatku od 250 cm<sup>3</sup> vode sa 98 g hidrosulfita. Izdvojeno arseno jedinjenje umešati u 100 cm<sup>3</sup> metilalkohola i rastvoriti dodatkom 70 cm<sup>3</sup> vode od 50°. Procedeni rastvor umešati u 10 zapremina acetona. Izdvojeno arseno jedinjenje rastvara se bistro i neutralno u vodi.

10 g ovog arseno jedinjenja rastvoriti u 25 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i 50 cm<sup>3</sup> vode i izvršiti izmenu sa 6 g formaldehid-bisulfit natriuma na 50°. Dobiveni procedeni rastvor radi izdvajanja preparata u čvrstom obliku umešati u deset zapremina abs. alkohola. Preparat se u vodi neutralno rastvara.

18. 5,9 g 2-metil-4-glokolil-amino-benzol-1-arsinske kiseline i 6,6 g 1-metil-2-oksisirćetna kiselina-benzimidazol-5-arsinske kiseline redukuje se kao što je navedeno u primeru 1. Izdvojeno arseno jedinjenje zamesiti sa 50 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i pošto je dodato nešto vode rastvoriti sa 2n. sodom. Čvrst preparat izdvaja se iz procedenog rastvora.



stvora, kada se ovaj umeša u 5 zapremina acetona. U vodi se rastvara neutralno.

19. 6,8 g 2-oksi-metil-benzimid-acol-5-arsinske kiseline rastvorene u 15,5 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 15,5 cm<sup>3</sup> vode i 8,25 g 1-metil-2-oksi-sirćetna kiselina-benzimid-acol-5-arsinske kiseline, rastvorene u 28 cm<sup>3</sup> 2n. natrium hidroksida i 28 cm<sup>3</sup> vode, po dodatku od 250 cm<sup>3</sup> vode redukovati sa 98 g hidrosulfita. Izdvojeno arsino jedinjenje umešati u 150 cm<sup>3</sup> metil-alkohola i rastvoriti dodatkom 100 cm<sup>3</sup> vode od 50°. Procedeni rastvor umešati u 10 zapremina acetona. Preparat se bistro i neutralno rastvara u vodi.

20. 6,2 g 3-acetil-amino-4-oksi-5-hlorbenzol-1-arsinske kiseline i 7,3 g 3-acetil-amino-5-hlor-4-fenoksi sirćetna kiselina 1-arsinske kiseline pomešati sa 10 g natrium acetata i 6 g kalium-jodida i kao što je u primeru 1, navedeno redukovanje sa 24 cm<sup>3</sup> podfosforaste kiseline (25%) u 84 cm<sup>3</sup> glacialne sirćetne kiseline. Arseno jedinjenje izolovati sipanjem u vodu i cedenjem pod pritiskom i prevesti u natriumovu so kao u primeru 1. Osobine jedinjenja odgovaraju onima iz prethodnih primera.

21. Jednom rastvoru od 15 g 3-acetil-amino-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinoksida (spravljenom redukcijom 3-acetil-amino-4-fenoksi-sirćetna kiselina-1-arsinske kiseline sa sumpordioksidom u prisustvu jodovodonične kiseline u jednom litru razblažene sirćetne kiseline) dodati rastvor od 11,5 g 3-acetil-amino-4-oksibenzol-arsina u 120 cm<sup>3</sup> razblažene sirćetne kiseline, kratko zagrejati, cediti arsenobenzol pod pritiskom, koji je identičan sa u primeru 6 dobivenim, i kao što je navedeno prevesti u natriumovu so.

3 acetil-amino-4-oksi-benzol-arsin dobija sa acetilovanjem 3-amino-4-oksi-benzol-arsina.

22. Po prvom delu primera 5, acetonom dobiveni talog sušiti, rastvoriti u 100 cm<sup>3</sup> vode i učiniti alkalnim sa 20 cm<sup>3</sup> 2n. natrium-hidroksida. Pri jakom mešanju na sobnoj temperaturi bistrom rastvoru dodati kap po kap 20 g anhidrida sirćetne kiseline; mešati još oko 1 sata, dok se rastvor ne može više da diacotuje, izdvojeno arsino jedinjenje ponovo rastvoriti dodatkom natrium hidroksida i taložiti sipanjem u 10 zapremina alkohola. Acetil jedinjenje rastvoriti u 10 delova vode i ponovo taložiti umešanjem u 10-struku količinu alkohola. Ono je identično sa u primeru 11 opisanim jedinjenjem.

#### Patentni zahtev:

Postupak za spravljanje rastvornih asimetričnih arseno jedinjenja, koja ne sadrže primarne amino grupe, naznačen time, što se fenoksi-sirćetna kiselina-arsinskih kiselina ili aril-arsinske kiseline, koje sadrže jedan, glikolnom kiselinom substituisani heterociklični azotov prsten zajedno sa drugim arilarsinskim kiselinama terepitskog dejstva, redukuju u asimetrične arsenobenzole, odnosno što se ovi sprave po poznatim metodama iz derivata odgovarajućih arsinskih kiselina sa trovalentnim arsenom i u jedinjenjima, koja sadrže slobodne amino grupe, zadnje posle prevođenja u arsenobenzole aciluju ili izlože izmeni sa jedinjenjima, koja imaju kondenzacione moći, kao što je na pr. formaldehid-bisulfit ili glicid.