



PL/H.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención por veinte años, por = Proce-
dimiento para la fabricación de combinaciones heterocicli-
cas del arsenico = a favor de la razón social Deutsche Gold-
und Silber-Scheideanstalt vorm. Roessler, residente en Frank-
furt am Main (Alemania) Weissfrauenstrasse 7/9.-

==:==:==:==:==:==:==:==:==:==:==:==:==

según el invento se llega a nuevas combinaciones de
arsénico que por una parte se distinguen por sus efectos ex-
traordinariamente parasiticidas y por otra parte por la sor-
prendente falta de toxicidad y esto se consigue combinando
dos nucleos heterociclicos diferentes a un nucleo heteroci-



clico con un residuo aromático o alifático por medio del grupo arseno. De esta manera se obtienen arsenocombinaciones mezcladas (asimétricas) de naturaleza heterociclica del tipo general $R-As = As-R'$, en el cual R es un residuo heterociclico, sustituido o no sustituido, mientras que R' puede ser otro residuo heterociclico o aromático o alifático sustituido o no sustituido.

Para la obtención de arsenocombinaciones heterociclicas mezcladas de la clase mencionada se puede proceder por ejemplo condensando un óxido arsinico heterociclico o respectivamente un halogenuro arsinico heterociclico con una arsina heterociclica o aromática o alifática y respectivamente una arsina heterociclica con un óxido, arsinico y respectivamente halogenuro, heterociclico o aromático o alifático, o de tal manera que se reduce una mezcla de dos ácidos arsinicos u óxidos arsinicos heterociclicos diferentes o de un ácido arsinico o respectivamente óxido arsinico heterociclico con un ácido arsinico, o respectivamente óxido arsinico, aromático o alifático, o que se oxida una mezcla correspondiente de las arsinas correspondientes, o que se transforme en la arsenocombinación correspondiente mezclada una arsenocombinación heterociclica con otra arsenocombinación heterociclica, o con una arsenocombinación aromática o alifática por medio de la acción mutua de los componentes en disolución o en suspensión, en caso dado mediante calentamiento.

En la ejecución de la condensación de arsinas con óxidos arsinicos y respectivamente con halogenuros arsénicos, se descubrió que por medio de la presencia de pequeñas cantidades de medios de reducción suaves, como por ejemplo ácido hipofos-



fóroso, hipofosfitos, etc, pueden ser conseguidas considerables favorecimientos de reacción que aparecen en forma de rendimientos mayores.

Son empleadas ventajosamente aquellas materias de partida que contienen substituyentes que sean capaces de desarrollar efectos biológicos o influyan en la solubilidad de los productos o actuen en ambos sentidos. Como substituyentes apropiados son considerados por ejemplo los halógenos, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos sulfo, etc. En substituyentes que contienen hidrógeno reemplazable por metales, puede el hidrógeno ser neutralizado de nuevo por alcalis. Los substituyentes pueden por su parte volver a ser substituidos o ser substituidos despues. Asi, por ejemplo, los grupos amino pueden ser acetilados o ser substituidos por el residuo de sulfoxilato de metileno.

Como especialmente eficaces se han demostrado aquellas arsenocombinaciones mezcladas que llevan al heteroátomo, por ejemplo nitrógeno (y respectivamente a los heteroátomos) substituyentes del núcleo en posición orto.

En la gran diferencia química de las series heterocíclicas por una parte y de las series aromáticas y alifáticas por otra parte no era de preveer que los procedimientos que conducen en las combinaciones arsenicales aromáticas y alifáticas a arsenocombinaciones mezcladas, se demostrasen como prácticas tambien en el presente procedimiento.

Los compuestos arsenicos heterocíclicos que se toman en consideración como materias de partida para el presente procedimiento se pueden obtener por ejemplo de tal manera que sean diazoados, aminocombinaciones heterocíclicas, por ejemplo tales que como eslabones hetero contengan nitrógeno, azufre, oxígeno,

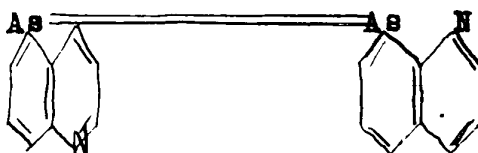


geno, etc, solos o reunidos y los compuestos diazoados sean arseniados por tratamiento con arsenitas o ácido arsenioso. Los ácidos arsenicos heterociclicos obtenidos de esta u otra manera, pueden luego ser convertidos por redución, por ejemplo con ácido sulfuroso, hidrógeno nasiente, hidrosulfito, ácido hipofosfóroso, etc, en los óxidos arsenicos, arsenas o arseno-combinaciones simétricas, que se toman en consideración como material de partida para el presente invento.

E J E M P L O S.

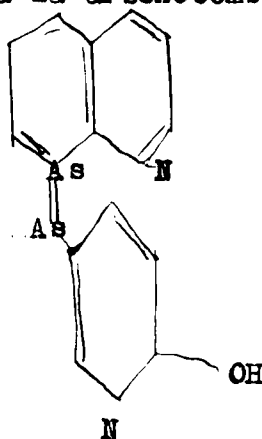
- - - - -

1º.- Una molécula de ácido ana-quinolinar-sinico y una molécula de ácido orto-quinolinar-sinico son reducidas en solución acuosa a 70º por medio de adición de ácido hipofosfóroso. La arsenocombinación buscada.



es obtenido así como un polvo rojo amarillo amorfo.

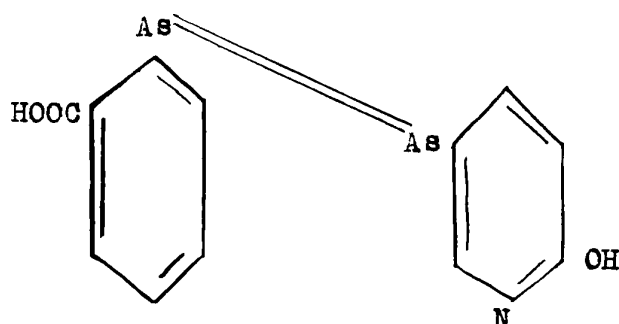
2º.- Una solución acuosa de cantidades equimoleculares del ácido 2-óxi-5-piridilar-sinico y del ácido orto-quinolinar-sinico es acidulado con ácido clorhídrico y los ácidos arsenicos son reducidos en caliente por medio de la adición de hipofosfito de sodio a la arsenocombinación mezclada.





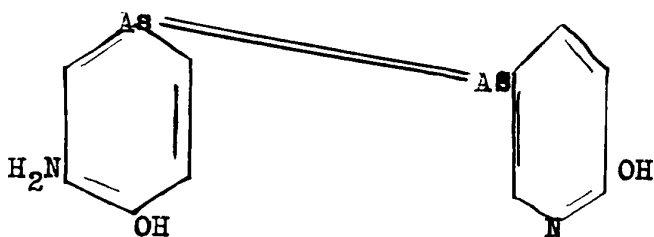
El nuevo compuesto representa un polvo rojo-amarillo amorfo.

3e.- Una solución acuosa de cantidades equimoleculares de ácido orto-benzarsinico y ácido 2-oxi-5-piridilarsinico es reducida en caliente por medio de la adición de ácido hipofósforo. El nuevo compuesto,



forma igualmente un polvo rojo amarillo amorfo. Por medio del tratamiento con una molecula de lejia de sosa (carbonato) se obtiene la sal sodica soluble en el agua del mismo.

4 (a).- 26,3 gr. de ácido 3-nitro-4-oxifenilarsinico con 21,9 gr. de ácido 2-oxi-5-piridilarsinico son disueltos en 0,9 litros de agua mediante adición de unos 30 cm³ de 10 n lejia de sosa. A esta solución es incorporada mediante agitación una mezcla de 100 gr. de cloruro magnesico y 500 gr. de hidrosulfito de sodio y 2,6 litros de agua. Mediante fuerte agitación es calentada a 60° toda la mezcla unas dos o tres horas. En este caso la arseno combinación asimétrica buscada,



se precipita como un polvo amarillo-claro amorfo. La sustancia es aspirada, lavada con ácido clorhidrico, alcohol y eter

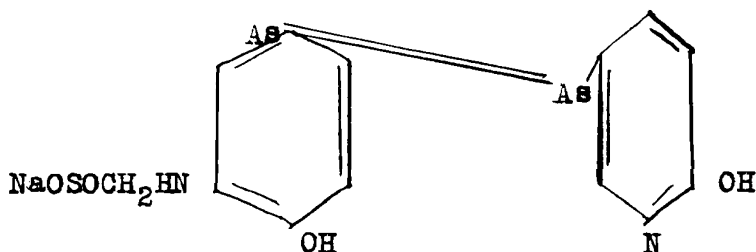


y representa entonces el diclorhidrato. Humedeciendo en pequeñas cantidades de lejía de sosa concentrada se obtiene una masa homogénea de color obscuro, la cual puede disolverse clara en el agua a la concentración que se quiera.

(b).- La solución acuosa del óxido obtenido de 21 gr. de ácido 2-oxi-5-piridilarsínico es mezclada con la solución clorhídrica de la arsina obtenida de la cantidad equivalente del ácido 3-amino-4-oxifenolarsínico. El compuesto de la constitución según el ejemplo 4 (a) se precipita sin embargo en este caso como un precipitado amarillo. Una pequeña adición de hipofosfito de sodio a la mezcla de reacción fría, aumenta el rendimiento casi a lo teórico. La arsenocombinación así obtenida es purificada por lavado con ácido clorhídrico concentrado, alcohol y eter y secado.

(c).- Cantidades equimoleculares del 4,4' -dioxi-3,3 -diaminoarsenobenzol y del 2,2' -5',5-diarsenopiridilo se hacen actuar mutuamente en suspensión acuosa, largo tiempo y convenientemente mediante elevación de temperatura. En este caso se transforman los dos componentes mediante formación de la arsenocombinación asimétrica, como es obtenido en el ejemplo 4 (a). La elaboración y purificación es como en 4 (a).

52.- 2,5 gr. de la arsenocombinación asimétrica según 4 (a) son suspendidos en 25 cm³ de agua y tratados con una solución de 2,3 gr. de rongalita en 13 cm³ de agua. Después de un reposo de varias horas y mediante frecuente agitación el precipitado amarillento es lavado con agua y secado lavándolo con alcohol - eter, 1 molécula del producto de condensación.

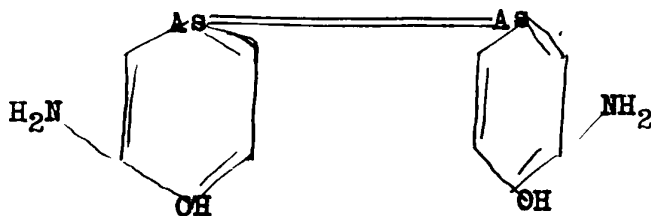




se disuelve facilmente en agua añadiendole 2 moléculas de lejía de sosa. Por medio de disolución en lejía de sosa atenuada y precipitado con cantidades equimoleculares de ácido clorhídrico, puede ser bien purificada la substancia. Si la solución alcalina del nuevo compuesto se hace correr en alcohol mediante fuerte agitación, la sal de sodio se precipitará en copos amarillo rojos, los cuales son aspirados y convenientemente secados con eter/alcohol. La sal de sodio así obtenida es facilmente soluble en el agua.

El invento ofrece un gran enriquecimiento de la técnica en cuanto a que permite la preparación de arsenocombinaciones mezcladas asimétricas, que son muy superiores a las arsenocombinaciones simétricas correspondientes. Múltiples experiencias han demostrado por ejemplo que ya en el empleo de cantidades (de síis) extraordinariamente pequeñas y en caso dado aquellas que solo forman una fracción de las arsenocombinaciones simétricas correspondientes, fueron conseguidos efectos irreprochables sobre las bacterias patógenas que se han de combatir. Muchas veces se consigue, por la sola aplicación una vez, de arsenocombinaciones mezcladas, hacer desaparecer sin recidiva las bacterias patógenas, por ejemplo las tripanosomas. La superioridad de las arsenocombinaciones mezcladas que pueden obtenerse según el invento, se deducen de las siguientes experiencias comparativas realizadas por el inventor en ratones infectados con tripanosoma nagana.

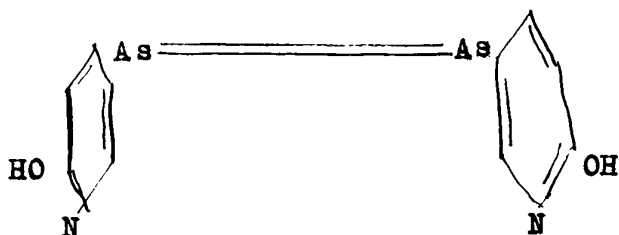
En el tratamiento de tales ratones, la arsenocombinación conocida por salvarsan.





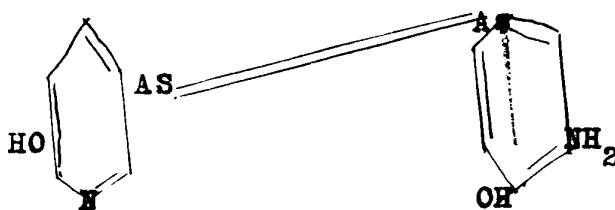
mostró un índice de 1:9.

La arsenocombinación simétrica del ácido 2-oxi-5-piridilarsinico.



dio el índice 1:25.

La arsenocombinación preparable de ambos componentes, por ejemplo según el ejemplo 4, según el invento



dio el índice 1:75.

Por índice se entenderá aquí la relación de la dosis que actúa curativamente (dosis curativa) a la dosis que puede ser aun tolerada por los animales tratados (dosis tolerata).

N O T A.

Descrito suficientemente el presente invento lo que se declara como de novedad e invención propia, son las siguientes reivindicaciones:

1.^a Procedimiento para la fabricación de combinaciones arsenicales heterocíclicas, caracterizado porque un núcleo heterocíclico substituido o no substituido se enlaza por medio del grupo arseno con otros núcleos heterocíclicos substituidos



o no substituidos y respectivamente con un residuo aromático o alifático substituido o no substituido, de tal manera que óxidos arsinicos correspondientes y respectivamente halogenuros arsinicos son condensados con las arsinas correspondientes o es reducida una mezcla de ácidos arsinicos u óxidos arsinicos correspondientes o es oxidada una mezcla de arsinas correspondientes o arsenocombinaciones correspondientes son transformadas en arsenocombinaciones mezcladas por actuación mutua en soluciones o suspensiones, en caso dado mediante elevación de temperatura.

2^a. Procedimiento según la conclusión 1, caracterizado porque como materias de partida son empleados compuestos arsenicos heterociclicos que contienen en la posición orto respecto a los heteroeslabones, por ejemplo nitrogeno o substituyentes, por ejemplo, grupos hidroxilo, halogenos, etc.

3^a. Procedimiento según las conclusiones 1 y 2, caracterizado porque la condensación de arsinas con óxidos arsinicos o halogenuros arsinicos es realizada en presencia de pequeñas cantidades de medios que favorecen la reacción, como por ejemplo, ácido hipofosfórico.

4^a. Procedimiento para la fabricación de combinaciones heterociclicas del arsenico.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de nueve páginas foliadas y escritas por una sola cara.

Madrid a 10 de abril de 1926.

Leocadio López y López.-

P.P.:-