

130711



130711

MEMORIA DESCRIPTIVA que se acompaña a la solicitud de registro de una patente de introducción por diez años, sobre un "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ARSENOBENCENOS DE BAJA TOXICIDAD", a nombre de DON CLEMENTE DE SERRA, domiciliado en Bilbao, Gran Via 37.-

El procedimiento usual y primeramente empleado en el extranjero (en España no se fabrican ni se han fabricado estos productos) para preparar industrialmente el ~~diaminodioxiar~~ ~~di~~aminodioxiarсенobenceno, base de todos los productos terapéuticos llamados genéricamente 5.-arsenobencenos, consiste en reducir el ácido metanitroparaoxifenilarsénico por hidrosulfito de sodio.-

El producto que así se obtiene, independientemente de la pureza de los cuerpos químicos que intervienen en la reacción y de las ulteriores transformaciones que se le haga experimentar, 10.-resulta con frecuencia, por razones aún no bien explicadas, de muy elevada toxicidad al ensayarlo en los animales de laboratorio (ratones, ratas y conejos), y como este producto no tiene otras aplicaciones industriales que la elaboración de ciertos importantes compuestos terapéuticos, cuyo control biológico es 15.-obligatorio y corresponde al Estado, cuando tal cosa sucede, se hace preciso perder el producto fabricado o someterlo a costosas purificaciones o a aprovechamientos dispendiosos.-

El objeto del procedimiento que se patenta es, pues, obtener el diaminodioxiarсенobenceno de tal modo que resulte constantemente de baja toxicidad y, por tanto, en excelentes condiciones de aprovechamiento industrial, tanto empleándolo bajo forma de simple diclorhidrato, como después de combinado con formaldehído sulfoxilato o formaldehído bisulfito.-

El procedimiento que patentamos consiste esencialmente en



130711

- 25.-reducir directamente el ácido 4-oxi-3-aminofenil-1-arsínico a 4,4'-dioxi-3,3'-diaminoarsenobenceno, mediante tratamiento con agentes químicos adecuados al efecto, tales el ácido hipofosforoso y, sobre todo, el hidrosulfito de sodio, purificándolo despues convenientemente.- De este modo, el producto resulta siempre aprovechable y de mas baja toxicidad que el obtenido por reducción del derivado nitrado correspondiente, aún sometido a cualquier purificación.-

PROCEDIMIENTO

EJEMPLO 1º.- Se disuelven 330 gramos de ácido 4-oxi-3-aminofenil-1-arsínico purificado en 7.360 c.c. de agua, previamente mezclada con 1.380 c.c. de ácido hipofosforoso de 50% más 115 c.c. de solución de yoduro potásico al 3%.- Se calienta gradualmente la mezcla a 55°C. y se mantiene a 55-60º por espacio de dos horas.- La solución, amarilla intensa, se enfria entonces a 10°C. y es echada con agitación vigorosa en 16.400 c.c. de ácido clorhídrico 1:1, el cual ha sido previamente enfriado a 2°C.- El precipitado es filtrado y lavado con 1.000 c.c. de ácido clorhídrico frio de igual calidad y se seca en capas finas en el vacío sobre sosa cáustica.-

45.- El producto asi obtenido es un polvo dévilmente amarillo que se disuelve facilmente en agua caliente.- Con agua fria forma una jalea.- La substancia está desprovista de arsénico inorgánico y de azufre y da todas las reacciones cualitativas del diclorhidrato de diaminodioxiarsofenobenceno.- Contiene por término medio 50.-31,3% de arsénico y es soportado por la rata blanca a dosis de 140 miligramos por kilógramo de peso de animal.-

EJEMPLO 2º.- Se disuelven 360 gramos de ácido 4-oxi-3-aminofenil-1-arsínico puro cristalizado en 8 litros de agua a la que previamente se han añadido 1.000 c.c. de solución saturada de carbonato sódico.- Se prepara en otro recipiente, con rápida agitación, una solución de 5 kilógramos de hidrosulfito sódico de 80% y 1.060 gramos de cloruro de magnesia cristalizado en 26 litros de agua y



130711

se le añade lentamente, con agitación la solución del ácido oxamínado.- Se deja reposar la mezcla por espacio de 15-30 60.-minutos a la temperatura de la habitación y se filtra rápidamente por aspiración.- El filtrado se calienta en baño María a 55°C. y se sostiene a 55-60° por espacio de dos horas.- Se forma un precipitado amarillo claro de diaminodioxiasenobenceno que se separa por filtración en el vacío y se lava al abrigo 65.-del aire para evitar con todo cuidado la oxidación del producto.- Se recoge y se seca en el vacío sobre sosa cáustica o ácido sulfúrico.-

Para purificarlo y hacerlo soluble se suspenden 183 granos del producto obtenido en 1.500 c.c. de alcohol metílico ab- 70.-suelto y se los disuelve por adición en 146 c.c. de alcohol metílico que contenga gas clorhídrico ^{disuelto} en proporción de 25 por 100 Se filtra la solución y se precipita en 10 volúmenes de éter sulfúrico enfriado a 0°.-

El precipitado, que se recoge por filtración y se lava 75.-con éter, es un polvo microcristalino, amarillo pálido, fácilmente soluble en agua, de reacción ácida al tornasol, que da todas las reacciones del diaminodioxiasenobenceno; contiene por término medio 31,20% de arsénico, e inyectado a la rata blanca, previa alcalinización, es tolerado a dosis de 140-160 80.-miligramos por kilogramo.-

Si se quiere obtener nuevamente la base ~~diami~~ diaminodioxiasenobenceno al estado libre y ya purificada para preparar derivados terapéuticos de dicha base, bastara tratar la solución del producto obtenido en la forma descrita por una solución de 85.-carbonato sódico en exceso.- Repetimos una vez más que todas las operaciones descritas han de realizarse en forma de impedir la oxidación del producto, siquiera sea mínima, ya que tal contingencia conduce a la obtención de productos tóxicos, y por lo tanto, será preciso evitar todo contacto con el oxígeno del 90.-aire, llevando a cabo las operaciones en aparatos especiales y



en atmósferas inertes de nitrógeno o gas carbónico.-

→ Descrito suficientemente el procedimiento, que se declara ser novedad y no haber sido puesto en práctica en España, se hacen las siguientes

93.-

REIVINDICACIONES

Se reivindica prioridad para la fabricación exclusiva dentro del territorio nacional por un periodo de diez años que marca la ley, para una patente de introducción sobre un procedimiento para obtener arsenobencenos de baja toxicidad, y, en consecuencia, se reivindica:

PRIMERO:- La operación química de orden industrial que consiste en reducir directamente el ácido 4-oxi-3-aminofenil-1-arsinico a diaminodioxiarosenbenzeno, mediante agentes químicos adecuados

SEGUNDO:- La presente patente de introducción debe recaer sobre 105.-"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ARSENOBENCENOS DE BAJA TOXICIDAD"

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad de la patente definida en las anteriores reivindicaciones.-

Madrid 20 mayo 1933

EL INGENIERO-AGENTE

Francisco Hefner