

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

descriptiva sobre "Procedimiento para la obtención de arsenobenzoles
asimétricos de la serie de la urea".

POR

I.G.Farbenindustrie Aktiengesellschaft

DE

Frankfurt a/Main, Alemania.

PATENTE DE INVENCION

Hoe. 7401

150341



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de arsenobenzoles asimétricos de la serie de la urea".

Solicitantes: I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT, residentes en Frankfurt a/Main, Alemania.

5. Ya son conocidos ácidos arsenofenoxiacéticos asimétricos conteniendo un grupo amínico primario; sin embargo, dichos compuestos no han alcanzado importancia en la terapéutica. Por otra parte se han introducido en la práctica varios compuestos de ácidos arsenofenoxiacéticos exentos de grupos amínicos primarios, que desempeñan en la actualidad un papel muy importante en la terapia.

10. Ahora bien, se ha descubierto que compuestos de ácidos arsenofenoxiacéticos asimétricos conteniendo un radical de urea, es decir el grupo $-NH-CO-NH_2$, se distinguen frente a los compuestos conocidos por una actividad aún superior al combatir espiroquetos y, en especial, tripanosomas. Las soluciones acuosas de las sales de los nuevos compuestos se distinguen porque, una vez

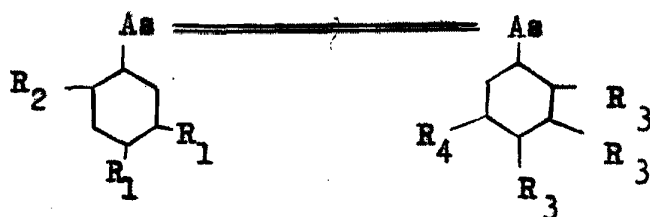
15. almacenadas sin admitir aire, conservan su toxicidad y su



efecto curativo por un tiempo ilimitado.

Los nuevos compuestos se preparan de un modo en sí conocido, transformando en los arsenobenzoles correspondientes ácidos carboximetoxifenilarsínicos o sus derivados conteniendo arsénico trivalente, junto con otros ácidos arilarsínicos conteniendo un grupo carbamínico, o con los derivados de los mismos conteniendo arsénico trivalente, o haciendo reaccionar ácidos arsenofenoxiacéticos simétricos con carbaminoarsenobenzoles simétricos o transformando con cianatos alcalinos los arsenobenzoles asimétricos conteniendo un radical de ácido oxiacético y un grupo amínico primario o secundario ligado a un núcleo de benzol.

Los compuestos mencionados corresponden a la siguiente fórmula general



significando:

40.

una R_1	:	$-\text{NH}.\text{CO}.\text{NH}_2$
las otras R_1	:	$-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ e hidrógeno,
R_2	:	$-\text{OH}$ e hidrógeno,
una R_3	:	$-\text{O}.\text{CH}_2.\text{COOX}$ (representando X hidrógeno, metales alcalinos, bases de amonio o de nitrógeno),
las otras R_3	:	$-\text{NH}.\text{CO}.\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$ e hidrógeno y
45. R_4	:	$-\text{NH}.\text{CO}.\text{CH}_3$ e hidrógeno.

50.

Los nuevos compuestos son polvos amarillos muy solubles en los álcalis, que se carbonizan sin fundir al ser calentados. Pueden ser transformados en sus sales por medio de carbonatos alcalinos, como son el carbonato potásico o sódico, como también mediante bases orgánicas

150341

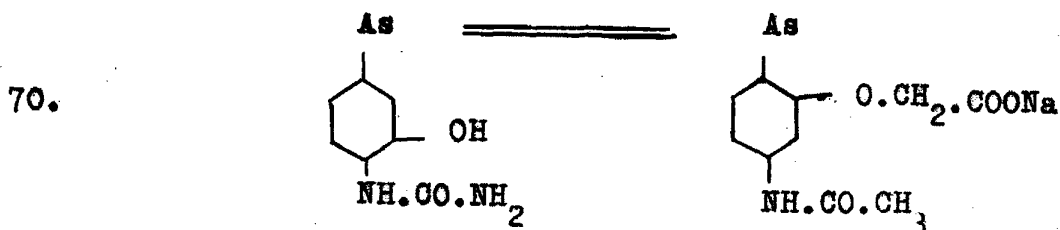
- 3 -



55. y amoniaco. Las sales se disuelven en agua con reacción neutra y se carbonizan tambien sin fundir cuando se les calienta. En calidad de bases orgánicas nitrogenadas entran en consideración, por ejemplo, la etanolamina, la dietanolamina, la metilamina, la dimetilamina, la etilamina, la dietilamina, y la metilglucamina.

E j e m p l o s :

60. 1) 27.6 grs. de ácido 3-oxi-4-carbaminobenzol-1-arsínico y 33.3 grs. de ácido 4-acetilamino-2-carboximetoxibenzol-1-arsínico se disuelven en 500 cm³ de alcohol con adición de ácido clorhídrico alcoholico, calentando. La solución se reduce a 60 - 65° C mediante 80 cm³ de ácido hipofosforoso al 50 % y 10 grs. de yoduro potásico. El arsenobenzol formado se precipita, vertiendo la solución en 65. agua, y se transforma en la sal sódica por disolución en solución de sosa y reprecipitación con alcohol y éter, El producto corresponde a la fórmula :

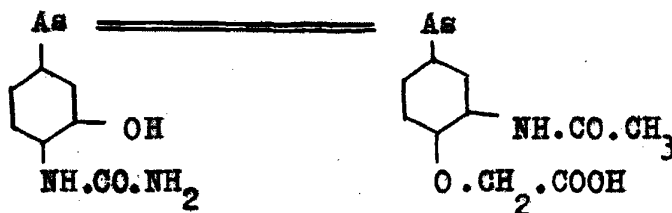


El rendimiento es de 43 grs.

75. 2) 27.6 grs. de ácido 3-oxi-4-carbaminobenzol-1-arsínico y 33.3 grs. de ácido 3-acetilamino-4-carboximetoxibenzol-1-arsínico se disuelven en 175 cm³ de lejía de sosa cáustica 2 veces normal y 1000 cm³ de agua y se reducen por medio de 300 grs. de hidrosulfito sódico. El arseno- 80. compuesto precipitado se amasa con alcohol metílico, se disuelve, añadiendo agua caliente, y se reprecipita, introduciendo la solución en acetona o en alcohol y éter, agitando. El producto corresponde a la fórmula



85.



90.

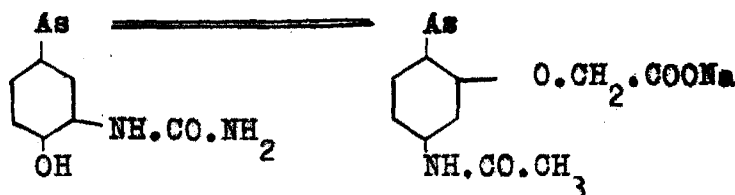
El rendimiento es de 36 grs.

3) 27.6 grs. de ácido 3-carbamino-4-oxibenzol-1-arsínico y 33.3 grs. de ácido 4-acetilamino-2-carboximetoxibenzol-1-arsínico se introducen, mezclados, en 420 cm³ de ácido acético glacial con adición de 50 grs. de acetato

95.

sódico, reduciéndolos luego a una temperatura de 75° C, aproximadamente, mediante 80 cm³ de ácido hipofosforoso al 50% y 30 grs. de yoduro potásico. El ácido arsenobenzólico formado se precipita, vertiendo la solución en agua, y se transforma según las indicaciones del ejemplo 1) en su sal sódica. El producto corresponde a la fórmula

100.



105.

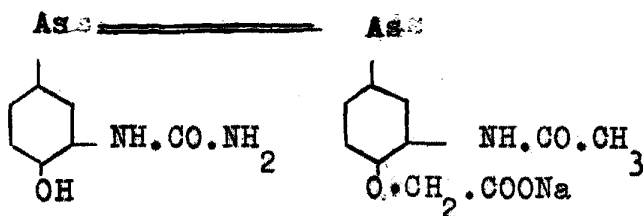
El rendimiento es de 41 grs.

4) 27.6 grs. de ácido 3-carbamino-4-oxibenzol-1-arsínico y 33.3 grs. de ácido 3-acetilamino-4-carboximetoxibenzol-1-arsínico se reducen según las indicaciones del ejemplo 3) en ácido acético glacial y en presencia de acetato sódico y yoduro potásico por medio de ácido

110.

hipofosforoso, elaborándolos ulteriormente para obtener la sal sódica. El producto está representado por la siguiente fórmula

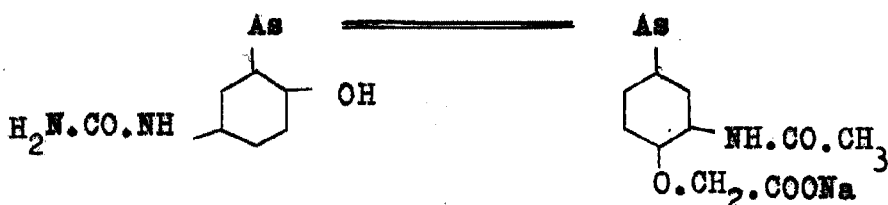
115.



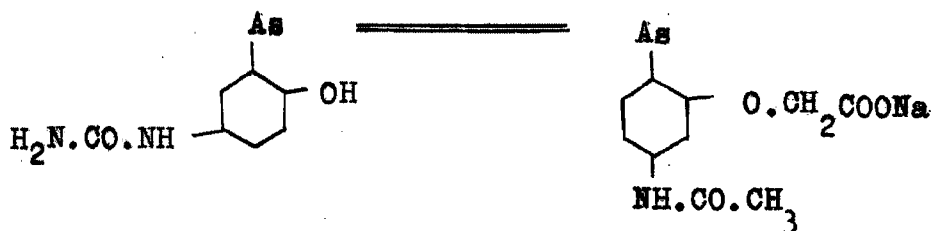


El rendimiento es de 43 grs.

- 5) 27.6 grs. de ácido 2-oxi-5-carbaminobenzol-1-arsínico pueden ser reducidos como está descrito en el ejemplo 1) o 3) juntamente con 33.3 grs. de ácido 4-acetilamino-2-carboximetoxibenzol-1-arsínico o la misma cantidad de ácido 3-acetilamino-4-carboximetoxibenzol-1-arsínico por medio de ácido hipofosforoso y yoduro de potasio. También de estos compuestos se pueden obtener, como de los anteriores, las sales sódicas. Los productos corresponden a las fórmulas



130.



135. Los rendimientos son de 39 grs. y 35 grs., respectivamente.

De un modo análogo se pueden obtener otros arsenobenzoles, sometiendo a la reducción, en calidad de carbamino-compuesto, 26 grs. de ácido 4-carbaminobenzol-1-arsínico o 27,4 grs. de ácido 3-carbmino-4-metilbenzol-1-arsínico, y en calidad de ácido fenoxiacético, 29 grs. de ácido 2-metil-4-carboximetoxibenzol-1-arsínico.

- 6) 14 grs. de ácido 4.4'-diacetil-diamino-arsenobenzol-3.3'-dioxiacético y 10.1 grs. de 3.3'-dioxi-4.4'-di-(carbamino)-arsenobenzol se disuelven por medio de lejía de sosa cáustica en 100 cm³ de agua. La solución se calienta a 40 - 50° C al abrigo de aire, hasta que una prueba precipitada mediante ácido clorhídrico, sea perfectamente soluble en solución de carbonato sódico. Luego se diluye con la misma cantidad de alcohol metílico, se neutraliza con ácido acético y se precipita,

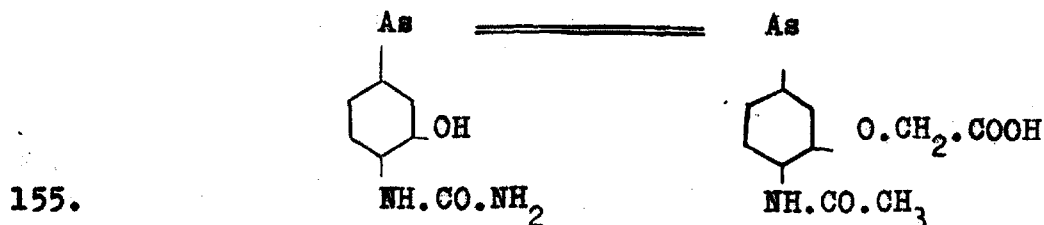
150341



- 6 -

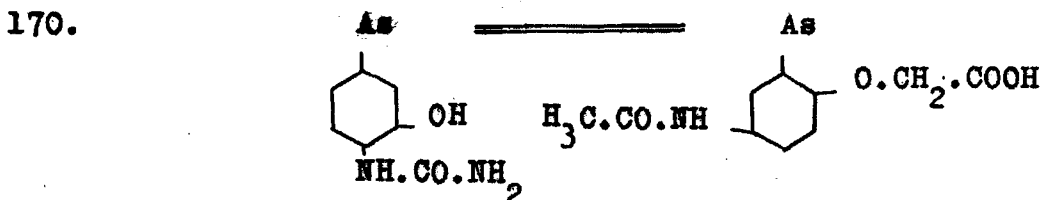
introduciendo la solución en alcohol y éter, agitando.

El producto corresponde a la fórmula



El rendimiento es de 18 grs.

160. 7) 15 grs. de óxido 5-acetilamino-2-carboximetoxibenzol-1-arsínico se disuelven en 150 cm³ de agua y la cantidad de lejía de sosa cáustica necesaria para la disolución. A esta solución se agrega otra, alcalina, de 11 grs. de 3-oxi-4-carbaminobenzol-1-arsina (obtenida por la reducción del ácido 3-oxi-4-carbaminobenzol-1-arsínico con polvo de zinc). Se calienta durante breve tiempo sobre el baño de vapor, precipitando el arsenobenzol asimétrico por adición de ácido. Este arsenobenzol se elabora ulteriormente como los anteriores. El mismo arsenobenzol puede obtenerse naturalmente por la reducción directa de los ácidos arsínicos correspondientes. El producto está representado por la fórmula siguiente:
- 165.



175. El rendimiento es de 20 grs.

180. 8) 23.3 grs. de ácido 3-amino-4-oxibenzol-1-arsínico y 33.3 grs. de ácido 3-acetilamino-4-carboximetoxibenzol-1-arsínico se reducen para formar el arsenobenzol, lo mejor en concordancia al ejemplo 3) en medio de ácido acético y mediante ácido hipofosforoso. La solución acética que

150341

- 7 -



185. contiene la cantidad correspondiente del arsenobenzol resultante de los ácidos arsénicos empleados, se refrigera a 15° C y se adiciona, agitando y gota a gota, de una solución acuosa de 20 grs. de cianato potásico en 30 cm³ de agua. Una vez terminada la reacción, la mezcla resultante de la reacción se vierte en agua y se filtra por aspiración, obteniéndose así el arsenobenzol que es idéntico con el producto obtenido según el ejemplo 4) en forma de la sal sódica.

190.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente alemana de fecha 6 de Octubre de 1939 nº 1 65 745 IV c/12 ó, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de arsenobenzoles asimétricos de la serie de la urea"; caracterizado porque se transforman en los arsenobenzoles correspondientes, de un modo en sí conocido, ácidos carboximetoxifenilarsénicos o sus derivados conteniendo arsénico trivalente, junto con otros ácidos arilarsénicos conteniendo un grupo carbamínico, o con los derivados de los mismos conteniendo arsénico trivalente, o que se hace reaccionar ácidos arseno-fenoxiacéticos simétricos con carbamino-arsenobenzoles simétricos, o que se transforman con cianatos alcalinos los arsenobenzoles asimétricos conteniendo un radical de ácido oxiacético y un grupo amínico primario o secundario ligado a un núcleo de benzol.

215. "Procedimiento para la obtención de arsenobenzoles asimétricos de la serie de la urea"; tal y como queda

150341

- 8 -



substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 5 de Septiembre de 1940.

I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT.

POR PODER,
de J. Gómez Acebo